

# БІОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ТРАВМАТИЧНОГО СІАЛОАДЕНІТУ У ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Одеський державний медичний університет

## Актуальність проблеми

Захворювання слинних залоз привертало увагу дослідників минулого та продовжують залишатися предметом вивчення дотепер [1–5]. Така дослідницька увага до слинних залоз обумовлена надзвичайним функціональним зв'язком цих органів з іншими органами та системами [6].

З одного боку, слинні залози є першими секреторними органами травної системи, певною мірою визначальний запуск усього травного процесу. З другого боку, слинні залози — це ендокринні органи, що продукують деякі надзвичайно важливі гормони, забезпечуючи розвиток сполучної тканини (паратирин), епідермісу (фактор росту епідермісу), симпатичної нервової системи (фактор росту нервів) тощо.

Слинні залози у великих кількостях виробляють різні ферменти, що мають травну, антимікробну й регуляторну функції [7].

Однак дистрофічно-запальні процеси слинних залоз вивчені недостатньо.

Разом із тим, досить часто в практиці ортопедичної стоматології виявляється це захворювання, близьке за клінічним перебігом до сіалоаденітів [8]. Як етіологічний фактор у цьому разі визначається травма вивідних проток залоз розширеними межами знімних протезів.

Патогенетичне лікування даної патології проводиться за аналогією з сіалоаденітами ін-

шого генезу, що призводить до неефективності лікування.

## Матеріали та методи дослідження

Експеримент був виконаний на білих щурах у віці 2–3 міс, які утримувалися на повноцінному раціоні віварію.

В експериментальних тварин брали змішану слину через 20–24 год після годування при пілокарпіновій стимуляції (3–5 мг/кг) під нембуталовим наркозом (20 мг/кг).

Органи в лабораторних тварин вилучали після тотального кровопускання, здійснюваного під тіопентал-натрієвим наркозом. До дослідження органи зберігалися при температурі  $-10^{\circ}\text{C}$ . Гомогенізацію тканин здійснювали в скляному гомогенізаторі з електромеханічним приводом. Найчастіше готували гомогенат на дистильованій воді з розрахунку 20 мг сирової тканини на 1 мл. Гомогенат центрифугували 15 хв при 2000 об/хв у центрифугі ЦЛР-1 при температурі  $+4^{\circ}\text{C}$  і надалі використовували надосадову рідину.

Щури були розподілені на 3 групи відповідно до виду лікування (табл. 1). Крім того, 15 інтактних щурів служили групою контролю.

Експериментальну терапію травматичного сіалоаденіту проводили за схемою, зазначеною в табл. 2. Препарати вводили двічі на добу підшкірно.

## Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 3 наведено дані зміни активності ферментів у тканині залози у тварин 1-ї групи після лікування та до кінця 2, 6 і 10-го тижнів після початку лікування.

Концентрація білка в тканині залози практично нормалізується після проведеного лікування. Однак до кінця 6-го тижня відзначається зниження показника, і до кінця 10-го тижня різниця з контролем становить майже 1,5 рази.

Після лікування відзначається зниження активності  $\alpha$ -амілази. До 10-го тижня активність цього ферменту трохи зростає, однак залишається нижчою за аналогічний показник контролю.

Таблиця 1

Розподіл тварин за групами

| Кількість тварин в основній групі |                              |  | Кількість тварин у контрольній групі |
|-----------------------------------|------------------------------|--|--------------------------------------|
| Тільки медикаментозна терапія     | Усунення травмуючого фактора | Усунення травмуючого фактора та медикаментозна терапія | 15                                   |
| 15                                | 15                           | 15   |                                      |

Таблиця 2

## Експериментальна терапія посттравматичного сіалоаденіту

| Група тварин           | Лікування                    | Доза лікувальних препаратів |
|------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Контроль<br>1-ша група | NaCl                         | 0,9 % 0,5 мл                |
|                        | ДНК-аза                      | 0,5 % 0,2 мл                |
|                        | РНК-аза                      | 0,5 % 0,2 мл                |
|                        | Контрикал                    | 1000 АТрЕ                   |
| 2-га група             | Лізоцим                      | 0,05 % 0,5 мг/мл            |
|                        | NaCl                         | 0,9 % 0,5 мл                |
| 3-тя група             | Усунення травмуючого фактора |                             |
|                        | ДНК-аза                      | 0,5 % 0,2 мл                |
|                        | РНК-аза                      | 0,5 % 0,2 мл                |
|                        | Контрикал                    | 1000 АТрЕ                   |
|                        | Лізоцим                      | 0,05 % 0,5 мг/мл            |
|                        | Усунення травмуючого фактора |                             |

Активність кислої РНК-ази значно зростає після проведеного лікування, однак до кінця 6-го тижня з'являється тенденція до її зниження. Щодо активності лужної РНК-ази, то після лікування вона наближається до показників контролю, але до кінця 10-го тижня відзначається вірогідне зниження даного показника.

Рівень ДНК-ази після лікування зростає порівняно з контролем майже в 1,5 рази, однак до кінця 10-го тижня обидва показники стають практично однаковими.

Щодо катепсинів рН 5,5 і рН 3,5, то тенденція однакова для обох ферментів. Після лікування відзначається незначне збільшення активності цих ферментів, проте до кінця 10-го тижня

проявляється чітка тенденція до її зниження.

Активність пероксидази після проведеного лікування знижується та наближається до показників контрольної групи. Однак уже до кінця 6-го тижня активність ферменту різко зростає й до кінця 10-го тижня показник стає аналогічним такому до лікування.

Щодо питомої активності всіх ферментів, то тенденція абсолютно ідентична для всіх показників. Після проведеного лікування питома активність кожного ферменту наближається до такої у контрольній групі, але надалі неухильно змінюється, а до кінця 10-го тижня показники стають аналогічними тим, що були до лікування.

Активність ферментів у сироватці крові також змінюється у бік показників контрольної групи в перші тижні після лікування, але потім до 10-го тижня знову наближається до показників, які були до лікування (рис. 1).

У табл. 4 наведено дані зміни активності ферментів у тканині залози у тварин 2-ї групи до кінця 2, 6 і 10-го тижнів після початку лікування.

Концентрація білка в тканині залози практично неухильно підвищується, починаючи вже з 2-го тижня. При цьому до кінця 10-го тижня показник зростає до нижніх меж норми.

Після видалення імплантату відзначається незначне підвищення активності  $\alpha$ -амілази. До 10-го тижня активність цього ферменту зростає, однак залишається набагато нижчого аналогічного показника контролю.

Активність кислої РНК-ази значно зростає після усунення травмуючого фактора, і до кінця 6-го тижня показник збільшується вдвічі. Щодо активності лужної РНК-ази, то також спостерігається тенденція зростання, і до кінця 10-го тижня показник досягає аналогічного показника контролю.

Рівень ДНК-ази після лікування зростає порівняно з контролем майже в 1,5 рази, однак до кінця 10-го тижня обидва показники стають практично однаковими.

Щодо катепсинів із рН 5,5, то рівень їхньої активності значно

Таблиця 3

Питома активність ферментів у тканині слинної залози щурів при експериментальному лікуванні травматичного сіалоаденіту в першій групі експериментальних тварин, мкат/кг

| Період захворювання | $\alpha$ -амілаза           | ДНК-аза                    | Кисла РНК-аза               | Лужна РНК-аза              | Катепсини рН 5,5           | Катепсини рН 3,5            | Пероксидаза                 |
|---------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Контроль            | 0,142 $\pm$ 0,010           | 0,92 $\pm$ 0,10            | 0,350 $\pm$ 0,050           | 1,17 $\pm$ 0,11            | 7,440 $\pm$ 0,665          | 34,99 $\pm$ 4,05            | 120,0 $\pm$ 10,0            |
| 2 тиж               | 0,217 $\pm$ 0,020<br>P<0,01 | 2,55 $\pm$ 0,12<br>P<0,2   | 0,535 $\pm$ 0,030<br>P<0,05 | 2,43 $\pm$ 0,17<br>P<1     | 17,02 $\pm$ 1,59<br>P<0,05 | 13,26 $\pm$ 4,16<br>P<0,05  | 665,0 $\pm$ 50,0<br>P<0,05  |
| 6 тиж               | 0,206 $\pm$ 0,050<br>P<0,05 | 2,13 $\pm$ 0,23<br>P<0,001 | 0,415 $\pm$ 0,210<br>P<0,2  | 2,21 $\pm$ 0,30<br>P<0,001 | 13,56 $\pm$ 2,45<br>P<0,02 | 52,31 $\pm$ 5,78<br>P<0,001 | 595,0 $\pm$ 50,0<br>P<0,001 |
| 10 тиж              | 0,178 $\pm$ 0,050<br>P<0,05 | 1,32 $\pm$ 0,18<br>P<0,001 | 0,395 $\pm$ 0,180<br>P<0,2  | 2,11 $\pm$ 0,30<br>P<0,001 | 10,23 $\pm$ 2,12<br>P<0,02 | 44,53 $\pm$ 5,96<br>P<0,001 | 525,0 $\pm$ 50,0<br>P<0,001 |

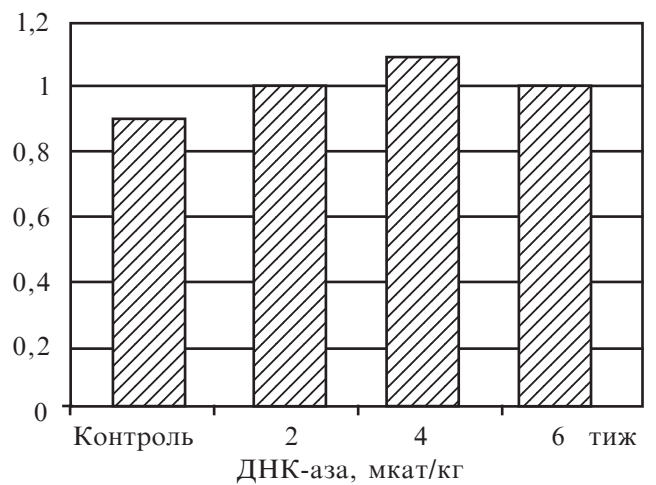
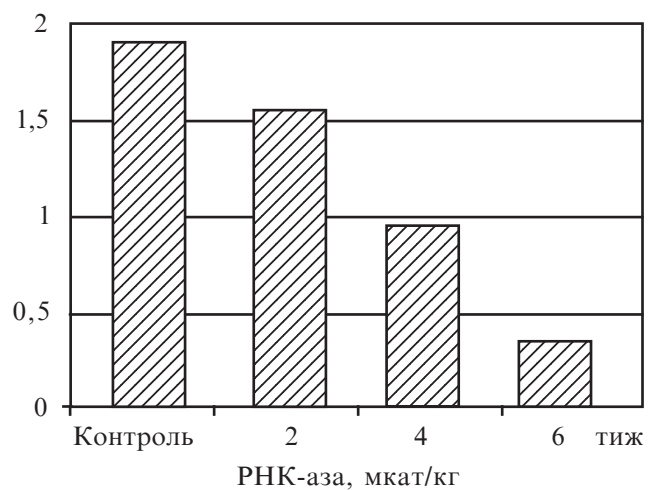
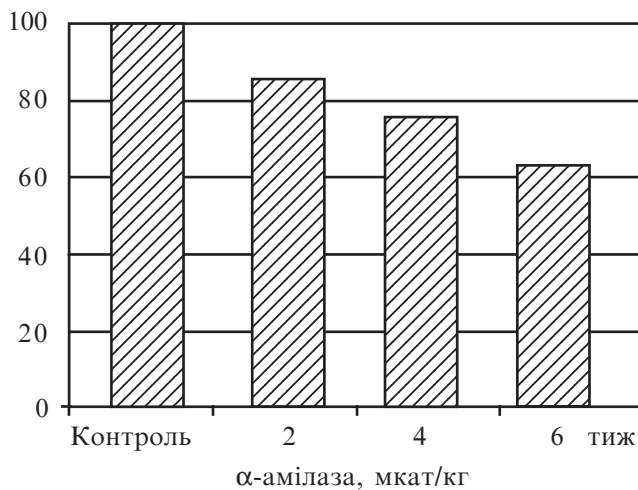


Рис. 1. Активність ферментів у сироватці крові щурів 1-ї групи при експериментальному лікуванні травматичного сіалоаденіту через 2, 4, 6 тиж від початку лікування

Таблиця 4

Питома активність ферментів у тканині слинної залози щурів при експериментальному лікуванні травматичного сіалоаденіту в другій групі експериментальних тварин, мкат/кг

| Період захворювання | $\alpha$ -амілаза           | ДНК-аза                    | Кисла РНК-аза               | Лужна РНК-аза              | Катепсини рН 5,5           | Катепсини рН 3,5            | Пероксидаза                 |
|---------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Контроль            | 0,142 $\pm$ 0,010           | 0,92 $\pm$ 0,10            | 0,350 $\pm$ 0,050           | 1,17 $\pm$ 0,11            | 7,440 $\pm$ 0,665          | 34,99 $\pm$ 4,05            | 120,0 $\pm$ 10,0            |
| 2 тиж               | 0,159 $\pm$ 0,020<br>P<0,01 | 1,02 $\pm$ 0,12<br>P<0,2   | 0,336 $\pm$ 0,030<br>P<0,05 | 1,17 $\pm$ 0,17<br>P<1     | 8,12 $\pm$ 1,59<br>P<0,05  | 36,55 $\pm$ 4,16<br>P<0,05  | 135,0 $\pm$ 50,0<br>P<0,05  |
| 6 тиж               | 0,186 $\pm$ 0,050<br>P<0,05 | 2,03 $\pm$ 0,23<br>P<0,001 | 0,485 $\pm$ 0,210<br>P<0,2  | 2,23 $\pm$ 0,30<br>P<0,001 | 15,72 $\pm$ 2,45<br>P<0,02 | 68,35 $\pm$ 5,78<br>P<0,001 | 490,0 $\pm$ 50,0<br>P<0,001 |
| 10 тиж              | 0,213 $\pm$ 0,050<br>P<0,05 | 2,52 $\pm$ 0,18<br>P<0,001 | 0,512 $\pm$ 0,180<br>P<0,2  | 2,45 $\pm$ 0,30<br>P<0,001 | 16,96 $\pm$ 2,12<br>P<0,02 | 75,23 $\pm$ 5,96<br>P<0,001 | 625,0 $\pm$ 50,0<br>P<0,001 |

знижується до кінця 10-го тижня. Активність катепсинів із рН 3,5 після усунення травмуючого фактора значно змінюється до кінця 6-го тижня, проте до кінця 10-го тижня показник знову зростає й зрівнюється з аналогічним у групі контролю.

Активність пероксидази після усунення травмуючого фактора неухильно знижується. Однак до кінця 10-го тижня цей показник ще залишається далеким від такого в групі контролю.

Щодо питомої активності ферментів, то для всіх них, крім

лужної РНК-ази та пероксидази, відзначається тенденція наближення показників до аналогічних у контрольній групі. А у зазначених двох ферментів зниження показників настільки невелике, що не може служити вірогідним фактом. Очевидно, це

пов'язано з деякими незворотними змінами в клітинах паренхіми, які неможливо розв'язати без медикаментозного впливу.

На рис. 2 наведені дані зміни активності ферментів у сироватці крові. Слід зазначити досить незначне збільшення активності РНК-ази й  $\alpha$ -амілази.

Показники активності ДНК-ази залишаються незмінними.

У табл. 5 наведено дані зміни активності ферментів у тканині залози до кінця 2, 6 і 10-го тижнів після початку лікування.

Концентрація білка в тканині залози практично неухильно

підвищується, починаючи вже з 2-го тижня. При цьому до кінця 10-го тижня показник зрівнюється з таким у групі контролю. Також відзначається підвищення активності  $\alpha$ -амілази. До 10-го тижня активність цього ферменту зростає і наближається до показника групи контролю.

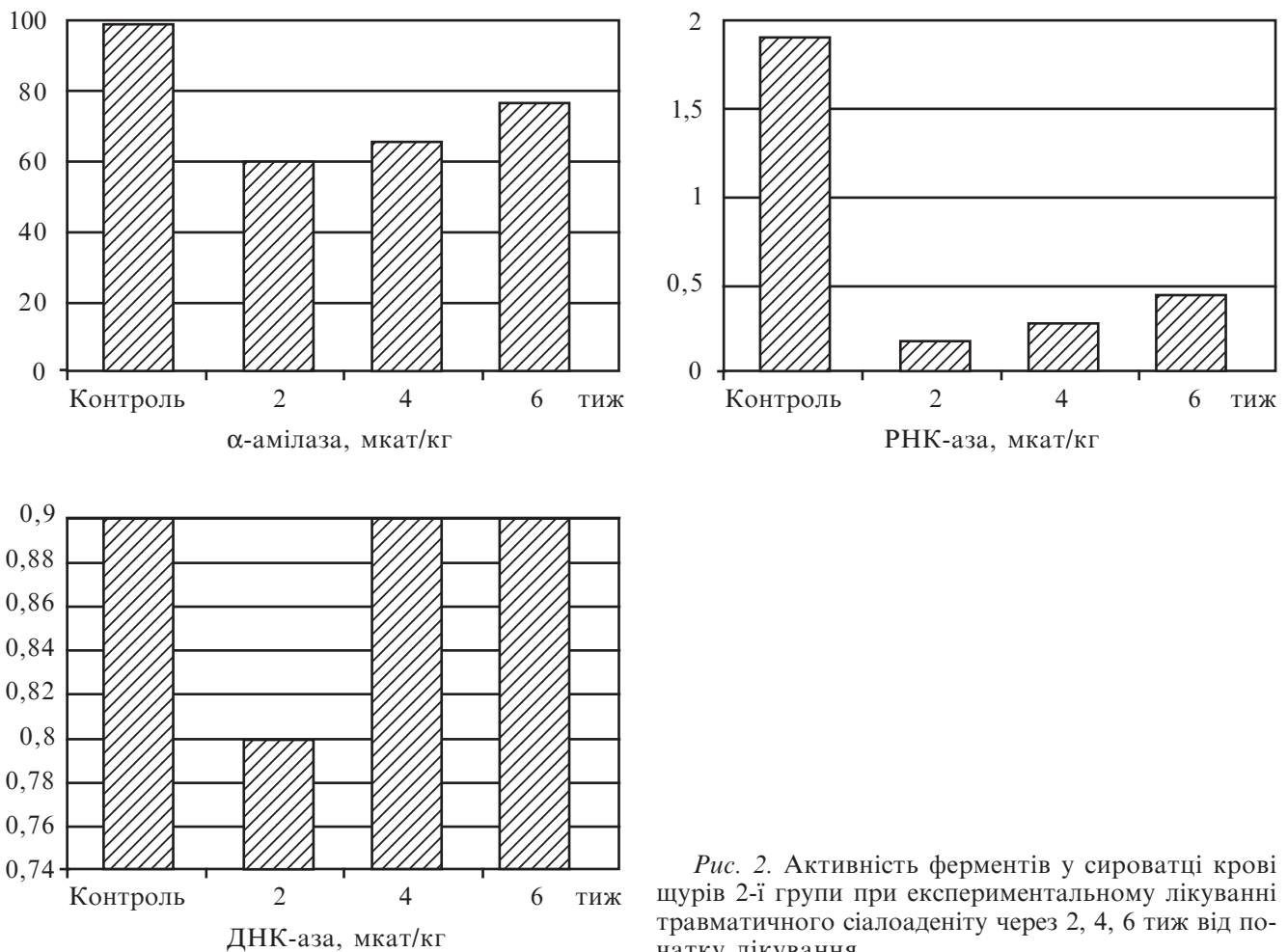


Рис. 2. Активність ферментів у сироватці крові щурів 2-ї групи при експериментальному лікуванні травматичного сіалоаденіту через 2, 4, 6 тиж від початку лікування

Таблиця 5

Питома активність ферментів у тканині слинної залози щурів при експериментальному лікуванні травматичного сіалоаденіту в третій групі експериментальних тварин, мкат/кг

| Період захворювання | $\alpha$ -амілаза     | ДНК-аза              | Кисла РНК-аза         | Лужна РНК-аза        | Катепсини рН 5,5    | Катепсини рН 3,5      | Пероксидаза           |
|---------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| Контроль            | 0,142±0,010           | 0,92±0,10            | 0,350±0,050           | 1,17±0,11            | 7,440±0,665         | 34,99±4,05            | 120,0±10,0            |
| 2 тиж               | 0,149±0,020<br>P<0,01 | 0,95±0,12<br>P<0,2   | 0,336±0,030<br>P<0,05 | 1,18±0,17<br>P<1     | 7,46±1,59<br>P<0,05 | 33,95±4,16<br>P<0,05  | 140,0±50,0<br>P<0,05  |
| 6 тиж               | 0,146±0,050<br>P<0,05 | 0,94±0,23<br>P<0,001 | 0,335±0,210<br>P<0,2  | 1,21±0,30<br>P<0,001 | 7,56±2,45<br>P<0,02 | 34,56±5,78<br>P<0,001 | 145,0±50,0<br>P<0,001 |
| 10 тиж              | 0,146±0,050<br>P<0,05 | 0,95±0,18<br>P<0,001 | 0,346±0,180<br>P<0,2  | 1,22±0,30<br>P<0,001 | 7,59±2,12<br>P<0,02 | 35,26±5,96<br>P<0,001 | 155,0±50,0<br>P<0,001 |

Активність кислій РНК-ази значно зростає після комплексного лікування, і до кінця 10-го тижня показник нормалізується. Щодо активності лужної РНК-ази, то також спостерігається тенденція зростання, і до кінця 10-го тижня показник досягає аналогічного показника контролю.

Рівень ДНК-ази після лікування зростає порівняно з контролем майже в 1,5 рази, уже до кінця 2-го тижня обидва показники стають однаковими.

Рівень активності катепсинів із рН 5,5 значно знижується до кінця 2-го тижня та трохи зростає до кінця 10-го. Активність катепсинів із рН 3,5 після усунення травмуючого фактора значно змінюється до кінця 6-го тижня, але до кінця 10-го тижня показник знову зростає й дорівнює аналогічному в групі контролю.

Активність пероксидази після комплексного лікування неухильно знижується. Однак до кінця 10-го тижня цей показник стає таким же, як і в другій групі, проте він ще далекий від аналогічного в групі контролю.

Для питомої активності всіх ферментів, крім лужної РНК-ази, пероксидази, катепсинів із рН 5,5, відзначена тенденція до наближення показників до аналогічних у контрольній групі. При цьому показники питомої активності до кінця 10-го тижня залишаються стабільними. Щодо зазначених трьох ферментів, то для них підвищення питомої активності настільки незначне, що не може вважатися вірогідним.

На рис. 3 наведено дані зміни активності ферментів у сироватці крові. Слід зазначити досить значне збільшення активності РНК-ази, деяке зни-

ження активності  $\alpha$ -амілази. Показники активності ДНК-ази, як і в попередніх групах, залишаються незмінними.

### Висновок

Згідно з отриманими експериментальними даними можна стверджувати, що застосування запропонованого нами комплексного медикаментозного лікування дозволяє досягти стійкого клінічного ефекту та знизити кількість рецидивів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Афанасьев В. В. Хронический сиаладенит (этиология и патогенез) // Пробл. нейростоматологии и стоматологии. — 1997. — № 1. — С. 16-20.
2. Клементов А. В. Болезни слюнных желез. — Л.: Медицина, 1975. — 110 с.
3. Заболевания и повреждения слюнных желез / И. Ф. Ромачева, Л. А. Юдина, В. В. Афанасьев, А. Н. Мо-

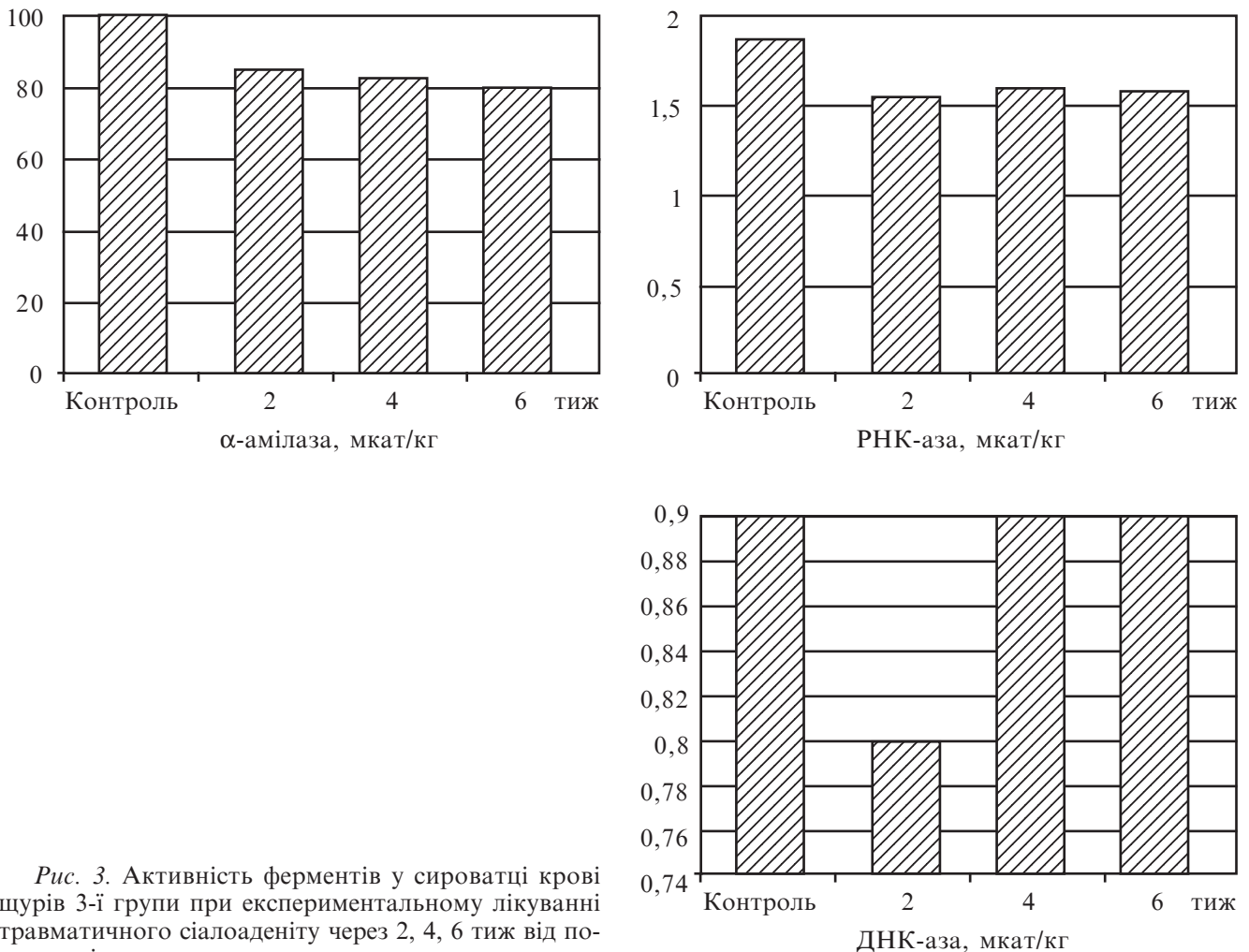


Рис. 3. Активність ферментів у сироватці крові щурів 3-ї групи при експериментальному лікуванні травматичного сіалоаденіту через 2, 4, 6 тиж від початку лікування

розов. — М.: Медицина, 1987. — 240 с.

4. Васильев Г. А., Паникаровский В. В., Ромачева И. Ф. Заболевания и повреждения слюнных желез: Пособие по хирургической стоматологии / Под ред. А. И. Евдокимова и др. — М.: Медицина, 1972. — С. 226-306.

5. Коваленко А. Ф. Патогенез, клиника и лечение слюнных желез: Дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1982. — 265 с.

6. Колесов В. С. Хронические сиа-лоадениты, сиалозы, синдромы с пора-жением слюнных желез: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1987. — 44 с.

7. Львова Л. В. Слюнные железы — сиалоаденит и другие // Стомато-лог. — 2002. — № 4. — С. 6-9.

8. Anibarro B., Fontela J. L. Sulfadiazine-induced sialadenitis // Annals of Pharmacotherapy. — 1997. — N 31 (1). — P. 59-60.

УДК 616.316.5-002-085.355.07

В. А. Залевська

#### БІОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ТРАВМАТИЧНОГО СІАЛОАДЕНІТУ У ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В експериментальних дослідженнях на щурах автором проведений аналіз ферментного складу екскрету слинної залози при травматичних сиалоаденітах. Розроблено експериментальну модель травматичного сиалоаденіту, що часто виявляється в клініці ортопедичної стоматології при знімному протезуванні при певних анатомічних особливостях вивідних проток слинних залоз.

Отримані експериментальні дані свідчать про перевагу запропонованого комплексного методу лікування травматичного сиалоаденіту, спричиненого знімним протезуванням.

**Ключові слова:** травматичний сиалоаденіт, слинна залоза, знімний протез.

UDC 616.316.5-002-085.355.07

V. A. Zalevska

#### BIOCHEMICAL INVESTIGATION OF EFFECTIVENESS OF PATHOGENETIC THERAPY OF TRAUMATIC SIALOADENITIS IN THE RATS AT THE EXPERIMENT

At the experimental investigations with rats the author made saliva test of enzymatic mixture in patients with traumatic sialoadenitis. The experimental model of traumatic sialoadenitis was elaborated. This disease is frequently met in prosthodontics with removed dentures and in case of corresponding anatomic structure of the excretory ducts of saliva glands.

The obtained data were evidence of advantage of the suggested complex method of traumatic sialoadenitis treatment, caused by removed dentures.

**Key words:** traumatic sialoadenitis, saliva glandule, removed denture.

УДК 615.22.1.076.2

К. В. Преподобна

## КІНЕТИКА ЕЛІМІНАЦІЇ ГІДАЗЕПАМУ В УМОВАХ ВЗАЄМОДІЇ З ІНДУКТОРАМИ Й ІНГІБІТОРАМИ ЦИТОХРОМУ P-450

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

Взаємодія лікарських засобів може призвести до посилення або послаблення їх дії, збільшення токсичності одного з них або обох одночасно. Вона відбувається між препаратами, в яких є кореляція між дозою та ефектом, особливо якщо вони відрізняються невеликою шириною терапевтичної дії. Таке раціональне поєднання препаратів є основою ефективної терапії при багатьох захворюваннях.

Взаємодія лікарських засобів може бути двох основних типів: фармакодинамічна та фармакокінетична.

Фармакокінетична — залежить від активності ферментів, які можуть посилювати або гальмувати метаболізм лікар-

ських засобів [1]. Так, при індукції ферментів багато лікарських засобів, які є субстратами для метаболізуючих ферментів, можуть спричинити підвищення біосинтезу останніх. У результаті підвищується швидкість метаболізму як самого препарату, який привів до індукції ферменту, так й інших лікарських речовин, які трансформуються за його участі. Лікарські засоби, що впливають на метаболізм інших хімічних речовин і можуть потенціювати їх дію, є інгібіторами відповідних ферментів.

Гідазепам належить до транквілізаторів 1,4-бенздіазепінового ряду [2]. Він має оригінальний спектр фармакологічної активності з вираженою анксиолітич-

ною дією та не спричинює у високих терапевтичних дозах деяких побічних ефектів — міорелаксації, порушення координації, сонливості. Такі властивості визначають його перевагу порівняно з іншими препаратами цього ряду [3]. Встановлено, що у процесі N<sup>1</sup>-деалкілювання утворюється метаболіт гідазепаму, завдяки якому досягається терапевтичний ефект вихідного препарату [4].

На жаль, цим дослідженням бракувало даних про природу ферментних систем, що каталізують процес окиснення гідрозидного фрагмента (N<sup>1</sup>-деалкілювання) молекули гідазепаму.

**Метою** дослідження було визначення ізоформ цитохрому