

Таким чином, отримані нами результати свідчать, що дисбіоз створює сприятливі умови для розвитку запально-дистрофічних процесів в організмі, в тому числі і в ротовій порожнині. Враховуючи, що дисбіоз нині зустрічається майже у 2/3 населення [1], можна пояснити, чому таким високим є рівень захворюваності у населення України [1]. Через це стає зрозумілою стратегія напрямку на профілактику дисбіозу з метою покращання стану здоров'я нації.

Висновки

1. Найбільш показовими маркерами запально-дистрофічних процесів у слизовій оболонці ротової порожнини є активність ФЛА₂ і вміст МДА.

2. Дисбіоз посилює патологічні явища при відтворенні стоматиту.

3. Профілактика дисбіозу — шлях до покращання стану здоров'я населення.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Левицкий А. П.* Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Ле-

вицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. — Х. : ЭДЭНА, 2008. — 100 с.

2. *Левицкий А. П.* Физиологическая микробная система полости рта / А. П. Левицкий // *Вісник стоматології.* — 2007. — № 1. — С. 6-11.

3. *Микрофлора* полости рта: норма и патология / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Салина, С. П. Рассанов. — Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2004. — 158 с.

4. *Прохончуков А. А.* Экспериментальные модели важнейших стоматологических заболеваний : руководство по терапевтической стоматологии / А. А. Прохончуков, Н. А. Жижина ; под ред. А. И. Евдокимова. — М. : Медицина, 1967. — С. 86-122.

5. *Быков В. Л.* Экспериментальная модель сочетанных кандидозных поражений кожи и слизистой оболочки / В. Л. Быков, З. О. Караев // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 1986. — № 2. — С. 21-23.

6. *Ткачук Н. И.* Биохимические изменения в тканях полости рта крыс при воспроизведении стоматита с помощью пчелиного яда / Н. И. Ткачук, В. Я. Скиба, А. П. Левицкий // *Вісник стоматології.* — 2007. — № 6. — С. 16-20.

7. *Визначення* адаптогенних властивостей зубних еліксирів ферментативним методом / А. П. Левицкий, Л. М. Росаханова, О. П. Пустовойт,

Н. І. Ткачук // *Фітотерапія. Часопис.* — 2007. — № 4. — С. 36-38.

8. *Калликреины* и неспецифические протеазы в слюне больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А. П. Левицкий, В. М. Коновец, И. Ф. Львов [и др.] // *Вопросы медицинской химии.* — 1973. — Т. 19, № 6. — С. 633-638.

9. *Левицкий А. П.* Сравнительная характеристика трех методов определения фосфатаз слюны человека / А. П. Левицкий, А. И. Марченко, Т. Л. Рыбак // *Лабораторное дело.* — 1973. — № 10. — С. 624-625.

10. *Гирин С. В.* Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирин // *Лабораторная диагностика.* — 1999. — № 4. — С. 45-46.

11. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии ; под ред. В. М. Ореховича.* — М., 1977. — С. 66-68.

12. *Антиоксидантно-прооксидантный* индекс сыворотки крови щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицкий, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридін // *Одеський медичний журнал.* — 2006. — № 1. — С. 22-25.

УДК 661.718.6+615.21]:591.481-005.1

О. В. Крилова, Д. С. Кравець, В. Д. Лук'яничук,
І. Й. Сейфулліна, О. Е. Марцинко

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОГО РЕЖИМУ ДОЗУВАННЯ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПЛУКИ ГЕРМАНІЮ З ПІРАЦЕТАМОМ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Луганський державний медичний університет,
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Вступ

Лікування гострих судинних захворювань головного мозку, в тому числі ішемічного інсульту, є пріоритетним завданням сучасної медицини через значну поширеність і лідируючу позицію цієї

патології у структурі смертності. Зважаючи на дані літератури [1; 2], можна судити про складність проблеми фармакотерапії даного захворювання, що, в першу чергу, зумовлено багатоконпонентністю патогенезу церебральної ішемії. Отже, один із пріоритетних напрямків сучасної фар-



макології — пошук і розробка нових високоефективних і безпечних протиішемічних лікарських засобів [3; 4].

Раніше проведені нами скринінгові дослідження потенційних церебропротекторів за умов тотальної ішемії головного мозку виявили велику високу церебропротекторну активність оригінальної сполуки германію з оксіетилідендіфосфоною кислотою і пірацетамом (під лабораторним шифром ВІТІН-1), синтезованої співробітниками кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова під керівництвом д. хім. н., проф. І. Й. Сейфуллової.

Мета роботи — розробити оптимальний режим дозування ВІТІН-1 із залученням математичного апарату за умов гострої ішемії головного мозку й експериментально обґрунтувати отримані дані.

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на білих статевозрілих нелінійних щурах масою 160–180 г відповідно до рекомендацій Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України [5] в лабораторії кафедри фармакології ЛДМУ, сертифікованій ДФЦ для проведення доклінічних досліджень потенційних ліків (свідоцтво № 07 від 29.09.2005 р.). Експериментальною моделлю служив гострий патологічний процес, що розвивається в щурів у результаті безповоротної одномоментної двосторонньої оклюзії загальних сонних артерій шовковою лігатурою до місця їх біфуркації на зовнішню і внутрішню гілки. Оперативне втручання проводили під натрій-тіопенталовим (50 мг/кг) наркозом згідно з нормами біоетики.

Сполуку, що вивчалася, вводили у вигляді 1%-го водного розчину внутрішньоочеревинно однократно дозами 100 і 200 мг/кг безпосередньо після моделювання експерименту, а також через 30 і 60 хв від моменту перев'язування загальних сонних артерій. Критерієм ефективності ВІТІН-1 в умовах експерименту обрано такий інтегральний показник, як виживаність тварин (у процентах) через 24 год після оперативного втручання.

Математичне моделювання залежності виживання тварин від дози і часу введення ВІТІН-1 щурам проводили методом двофакторного експерименту за допомогою екстраполяції дослідних даних на поліном 2-го порядку вигляду:

$$a_0 + a_1d_2 + a_2d_2 + a_{11}d_1^2 + a_{22}d_2^2 + a_{12}d_1d_2$$

з подальшим розрахунком його коефіцієнтів із залученням спеціально розробленої на нашій кафедрі комп'ютерної програми [6–8] із використанням спеціальних констант [9]. Цей метод було обрано, виходячи з того, що такий математичний підхід максимально вірогідно наближує розрахункові дані до біологічного об'єкта, а також дозволяє у достатній мірі коректно розрахувати

показники режиму дозування (дозу та час введення ВІТІН-1).

Оптимальну дозу та час введення потенційного церебропротектора обчислювали з урахуванням існуючого досвіду в цій частині фармакометрії [10; 11] шляхом прирівнювання частинних похідних першого порядку шуканого полінома до нуля і знаходженням екстремуму (максимуму) функції в аналізованому інтервалі доз і часу введення ВІТІН-1 у модельованих умовах експерименту.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених фармакометричних дослідів з визначення залежності виживаності тварин в умовах ішемічного інсульту і при вживанні ВІТІН-1 у різний час і різними дозами подані в табл. 1.

Для підвищення ступеня коректності визначення оптимальної дози і часу введення ВІТІН-1 було проведено математичне моделювання отриманої табличної залежності (див. табл. 1) з використанням полінома 2-го порядку, який має такий вигляд:

$$V(d_1, d_2) = a_0 + a_1d_1 + a_2d_2 + a_{11}d_1^2 + a_{22}d_2^2 + a_{12}d_1d_2, \quad (1)$$

де $V(d_1, d_2)$ — функція залежності виживаності тварин від часу введення і дози ВІТІН-1; d_1 — доза ВІТІН-1, мг/кг; d_2 — час введення ВІТІН-1, хв; $a_1, a_2, a_{11}, a_{12}, a_{22}$ — коефіцієнти.

Ця залежність була проаналізована з використанням констант, поданих у табл. 2. У цьому разі коефіцієнти полінома визначали як результат від ділення суми добутку результатів кожного дослідів за планом (див. табл. 1) на вектор, наведений у відповідному стовпці, на відповідне значення C_j [9].

Таблиця 1

Вплив ВІТІН-1 на виживаність щурів при внутрішньоочеревинному введенні в різний час і різними дозами в умовах ішемічного інсульту, n=6

| d_1 , ум. од. | d_2 , ум. од. | Абсолютні значення d_1 , мг/кг | Абсолютні значення d_2 , хв | Вживаність, % |
|-----------------|-----------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------|
| -1 | -1 | 0 | -60 хв | 0 |
| -1 | 0 | 0 | -30 хв | 0 |
| -1 | +1 | 0 | безпосередньо | 0 |
| 0 | -1 | 100 | -60 хв | 66,6 |
| 0 | 0 | 100 | -30 хв | 83,3 |
| 0 | +1 | 100 | безпосередньо | 33,3 |
| +1 | -1 | 200 | -60 хв | 33,3 |
| +1 | 0 | 200 | -30 хв | 16,6 |
| +1 | +1 | 200 | безпосередньо | 16,6 |

Примітка. d_1 — доза ВІТІН-1: -1 — 0 мг/кг; 0 — 100 мг/кг; +1 — 200 мг/кг; d_2 — час введення ВІТІН-1: -1 — через 60 хв, 0 — через 30 хв; +1 — безпосередньо.



Таблиця 2

Константи для розрахунку коефіцієнтів полінома (1)

| Значення знаменника C_j | a_j | № досліду | | | | | | | | |
|---------------------------|----------|-----------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 9 | a_0 | -1 | -1 | -1 | -1 | +5 | +2 | +2 | +2 | +2 |
| 6 | a_1 | +1 | +1 | -1 | -1 | 0 | +1 | -1 | 0 | 0 |
| 6 | a_2 | +1 | -1 | +1 | -1 | 0 | 0 | 0 | +1 | -1 |
| 6 | a_{11} | +1 | +1 | +1 | +1 | -2 | +1 | +1 | -2 | -2 |
| 6 | a_{22} | +1 | +1 | +1 | +1 | -2 | -2 | -2 | +1 | +1 |
| 4 | a_{12} | +1 | -1 | -1 | +1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

У результаті відповідної математичної обробки фактичного матеріалу, отриманого в серії експериментальних досліджень, була одержана відповідно до методу [9] інформативна математична модель ($P_{\text{інформативності}} > 95\%$), що адекватно описує в кодованому вигляді вплив ВІТІН-1 на виживаність і середню тривалість життя щурів в умовах змодельованого ішемічного інсульту, що моделюється. Після усунення статистично незначущих членів, отримана математична модель у вигляді рівняння регресії, яке описує залежність фармакологічного ефекту від дози і часу введення досліджуваного потенційного церебропротектора:

$$V(d_1, d_2) = 66,778 + 12,5d_1 - 7,167d_2 - 46,167d_1^2 - 12,167d_2^2 - 4d_1d_2, \quad (2)$$

де $V(d_1, d_2)$ — функція, що описує виживаність тварин залежно від вживаної дози та часу введення ВІТІН-1; d_1 і d_2 — доза та час введення ВІТІН-1 відповідно.

Надалі було доцільно провести інтерпретацію результатів дослідження на основі аналізу отриманого рівняння регресії (2). При цьому, перш за все, слід було встановити вклад окремих факторів (дози та часу введення) впливу ВІТІН-1 на виживаність тварин в умовах експерименту.

Як показав аналіз полінома (2), найбільший вклад у реалізацію протиішемічної активності вносить доза досліджуваної координаційної сполуки, про що свідчить коефіцієнт 12,5 при другому члені математичної залежності. Позитивний вплив часу введення потенційного церебропротектора буде реалізований у тому випадку, якщо його відносне значення (d_2) буде негативним, що повністю відповідає використаному режиму введення ВІТІН-1, тобто після моделювання ішемічного інсульту.

З метою визначення дози і часу введення ВІТІН-1 за умов екстремального стану, змодельованого нами, було проведено математичний аналіз залежності (2). Для цього були знайдені частинні похідні $V'(d_1, d_2)_{d_1}$ і $V'(d_1, d_2)_{d_2}$:

$$V'(d_1, d_2)_{d_1} = 12,5 - 2 \cdot 7,167d_1 - 4d_2, \quad (3)$$

$$V'(d_1, d_2)_{d_2} = -7,167 - 2 \cdot 46,167d_2 - 4d_1. \quad (4)$$

З рівняння (3) шляхом прирівнювання його до нуля знаходили значення d_2 , виражене через d_1 :

$$d_2 = -\frac{12,5 - 7,167d_1}{4}. \quad (5)$$

Далі підстановкою значення d_2 у (4) і прирівнюванням до нуля отримали значення d_1 , яке становило 0,149. Підставляючи його у (5), розраховували значення d_2 , яке становило -0,139.

Отже, отримані відносні значення d_1, d_2 повною мірою належать до інтервалів, визначених при аналізі полінома (2) і залежності виживаності тварин від часу введення та дози ВІТІН-1 за умов ішемічного інсульту головного мозку (див. табл. 1).

Проте, виходячи з умов математичного моделювання, залежності виживаності тварин від параметрів, що характеризують режим дозування ВІТІН-1 в умовах експерименту, мають відносний характер. Для трансформації відносних одиниць d_1 і d_2 в абсолютні враховували умови математичного моделювання, виходячи з того, що: для d_1 значення (-1) відповідає 0 мг/кг, (0) — 100 мг/кг; (+1) — 200 мг/кг; для d_2 значення (-1) відповідає введенню сполуки, що вивчається, через 60 хв; (0) — через 30 хв; (+1) — безпосередньо перед двосторонньою оклюзією загальних сонних артерій. Згідно з цим, нами була побудована графічна залежність між абсолютними та відносними величинами дози, що подана на рисунку.

Для полегшення подальших математичних розрахунків нами, виходячи з рівняння прямої, проведеної через дві точки:

$$\frac{y - y_1}{y_2 - y_1} = \frac{x - x_1}{x_2 - x_1},$$

була встановлена шукана лінійна залежність між відносними й абсолютними значеннями дози ВІТІН-1, тобто:

$$y = 100x + 100, \quad (6)$$

де y відповідає абсолютній величині дози, а x — відносній.

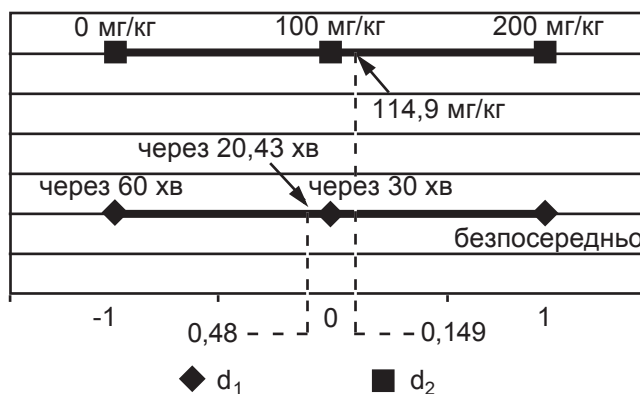


Рисунок. Схема трансформації величин d_1 і d_2 із відносних в абсолютні



Підставляючи розраховане раніше значення d_1 у рівняння (6), отримали, що оптимальна доза ВІТІН-1 дорівнює 114,9 мг/кг. Аналогічно було розраховано й оптимальний час введення координаційної сполуки, що вивчається, — через 20,43 хв від моменту перев'язування загальних сонних артерій.

Використовуючи величини d_1 і d_2 як змінні у рівнянні (2), ми отримали розрахункову виживаність тварин в умовах ішемічного інсульту при введенні ВІТІН-1 в обчисленому режимі дозування, яка становила 68,46 %. Для підтвердження адекватності отриманих даних нами була проведена додаткова серія досліджень з вивчення виживаності тварин в умовах експерименту при введенні ВІТІН-1 у розробленому режимі дозування. При цьому було встановлено, що виживаність виявилася приблизно на рівні розрахункової і становила 75 %, що є вельми аргументованим підтвердженням адекватності розробленого нами режиму дозування потенційного церебропротектора.

Таким чином, у результаті проведених комплексних фармакометричних досліджень доведено, що оптимальна протиішемічна активність ВІТІН-1 реалізується при його внутрішньоочеревинному введенні дозою 114,9 мг/кг через 20,43 хв після моделювання тотальної ішемії головного мозку, що забезпечує максимальну виживаність тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Вінічук С. М.* Ішемічний інсульт: еволюція поглядів на стратегію лікування / С. М. Вінічук, Т. М. Черненко. — К.: ТОВ «Космополіс», 2003. — 120 с.

2. *Гусев Е. И.* Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стахановская // Журнал неврологии и психиатрии. — 2007. — № 8. — С. 4-10.

3. *Скринінг і порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біолігандами при синдромі тривалого розчавлювання* / В. Д. Лук'ячук, І. Й. Сейфулліна, Н. В. Рісухіна [та ін.] // Одеський медичний журнал. — 2007. — № 1. — С. 15-19.

4. *Чадова Л. В.* Скринінг і порівняльна оцінка ефективності протиішемічних засобів серед координаційних сполук германію з біолігандами при гострій цереброваскулярній недостатності / Л. В. Чадова, І. Й. Сейфулліна, В. М. Ткаченко // Одеський медичний журнал. — 2005. — № 6. — С. 19-22.

5. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод рекомендації* / під ред. чл.-кор. АМН України А. В. Стефанова. — К., 2002. — 567 с.

6. *Лук'ячук В. Д.* Розробка режиму дозування пентоксифіліну при синдромі довготривалого розчавлювання з використанням елементів математичного аналізу / В. Д. Лук'ячук, О. А. Коробков, Д. С. Кравець // Ліки. — 2000. — № 4. — С. 91-94.

7. *Лук'ячук В. Д.* Оптимізація режиму дозування похідного тіазолідину та математичний аналіз його протиішемічної дії на експериментальній моделі гіпоксії замкнутого простору / В. Д. Лук'ячук, Є. В. Ткаченко, Д. С. Кравець // Ліки. — 2004. — № 1-2. — С. 77-82.

8. *Розробка режиму дозування координаційної сполуки германію з ніотиновою кислотою* / О. Д. Немятих, І. Й. Сейфулліна, А. П. Гудзенко, Д. С. Кравець // Фармацевтичний журнал. — 2002. — № 4. — С. 86-90.

9. *Рафаєлес Е. Е.* Деякі методи планування математичного аналізу біологічних експериментів / Е. Е. Рафаєлес, Н. І. Ніколаєв. — К.: Наук. думка, 1971. — 157 с.

10. *Кравець Д. С.* Розробка дозового режиму комбінованого вживання силібору з ацетатом α -токоферолу при інтоксикації динітроортокрезолем / Д. С. Кравець // Український медичний альманах. — 1999. — Т. 2, № 4. — С. 73-75.

11. *Лук'ячук В. Д.* Розробка оптимального режиму дозування тіотріазоліну при синдромі тривалого розчавлювання / В. Д. Лук'ячук, Д. М. Болгов, Д. С. Кравець // Буковинський медичний вісник. — 2002. — Т. 6, № 3. — С. 177-181.

УДК 615.217:616.8-009.614:616-001.17-092.9

О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур

АНАЛГЕТИЧНИЙ ЕФЕКТ СПАЗМОЛІТИКІВ ПРИ НОЦИЦЕПТИВНИХ ПОДРАЗНЕННЯХ ТЕРМІЧНОГО ХАРАКТЕРУ

Дніпропетровська державна медична академія

Біль — фізіологічний феномен, що інформує нас про шкідливі ушкоджуючі впливи, які несуть потенційну небезпеку для організму. Ноцицепція являє собою як попереджувальну, так і захисну систему.

Нині найбільш популярним є таке визначення болю: «Біль — це неприємне відчуття та емоційне хвилювання, яке виникає у зв'язку з існуючою чи потенційною загрозою ушкодження тканин чи що відображається

термінами такого ушкодження» [1].

Протягом останніх 10–15 років результати епідеміологічних досліджень розповсюдженості ноцицептивних проявів переконливо доводять значне зрос-

