

ронова // Лабораторное дело. — 1998. — № 8. — С. 16-19.

3. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика : справочник. В 2-х т. / В. С. Камышников. — 2-е изд. — Мн. : Ин-терпрессервис, 2003. — Т. 2. — 463 с.

4. Гуревич В. С. Сравнительный анализ двух методов определения супероксиддисмутазы / В. С. Гуревич, К. Н. Конторицина // Лабораторное дело. — 1990. — № 4. — С. 44-47.

5. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и па-

тологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. — К. : Наук. думка, 1997. — 420 с.

6. Изучение окислительного метаболизма в профпатологии / В. А. Кирьяков, Н. А. Павловская, Л. М. Сааркопель, А. В. Сухова // Медицина труда и промышленная экология. — 2004. — № 4. — С. 22-25.

УДК 612.015.11:541.64:616-092.9

О. А. Наконечна

СТАН СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДІЇ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ

Вивчали стан системи антиоксидантного захисту в умовах перорального впливу простих поліефірів на організм щурів. У дозі 1/100 ДЛ₅₀ ППЕ призводили до ініціації та активації системи АОЗ, а у дозі 1/10 ДЛ₅₀ — до виснаження антиоксидантної системи.

Ключові слова: прості поліефіри, антиоксидантна система, токоферол, гаптоглобін, церулоплазмін.

UDC 612.015.11:541.64:616-092.9

O. A. Nakonechna

STATE OF ANTIOXIDATIVE SYSTEM OF RATS ORGANISM AT INFLUENCE OF POLYETHERS

The article shows the experimental data of antioxidative system state under conditions of polyethers peroral action on the rat organism. Polyethers introduction in the dose of 1/100 LD₅₀ results in initiation and activation of antioxidant defence system. Polyethers introduction in the dose of 1/10 LD₅₀ results in antioxidant system exhaustion.

Key words: polyethers, antioxidative system, tocopherol, haptoglobin, ceruloplasmin.

УДК 616.31-002.3-001.4-085.03.1

Р. З. Огоновський, канд. мед. наук, доц.

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ ПОХІДНИХ γ-КРОТОНОЛАКТОНУ І Zn-КАРНОЗИНУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНФІКОВАНОЇ ДЕРМАТОМНОЇ РАНИ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Мікробна контамінація здатна суттєво змінити перебіг раннього процесу. Поряд із механічним ушкодженням тканин, продукти бактеріальної життєдіяльності можуть значно розширити ділянку альтерації та внести специфіку в патогенезі первинних фаз загоєння [1; 9].

Високий рівень бактеріальної забрудненості порушує метаболічні процеси та призводить до підвищення осмотичного тиску й ацидозу в тканинах, змінює мікроциркуляцію, що сприяє розвитку вторинних некрозів [2; 7; 10].

Закономірно, що для мікробно інфікованих ран характерним є більш інтенсивний і довготривалий запальний процес,

наявність великої кількості некротичних тканин. Це сповільнює перехід до наступної каталічної фази й утруднює розвиток регенераційної грануляційної тканини. Некротичні тканини є своєрідним живильним середовищем для бактерій, їх наявність сприяє розмноженню патогенів і погіршує доступ до них проти-мікробних засобів [1; 9].

Вищесказане зумовило широке використання в лікуванні ран препаратів з антисептичними властивостями. Проте формування стійкості мікроорганізмів до антимікробних препаратів і спричинена цим втрата їх фармакологічної ефективності потребує пошуку нових речовин і препаратів, здатних актив-

но впливати на їх ріст і розвиток [4; 12].

На нашу думку, цікавим для експериментального та клінічного дослідження буде комплексний препарат, який являє собою композиційну суміш ефективного антибактеріального засобу та речовини, яка мала б виражені антиоксидантні й антигіпоксидні властивості. Нами було запропоновано нову композиційну суміш похідних γ-котонолактону, хелатних комплексів Zn-карнозину та суміш карбонових кислот (надалі — композиційна суміш), яка є принципово новою біологічно-активною хімічною композицією, в основі якої лежать речовини природного походження, що ха-

рактизуються низькою токсичністю, високим рівнем біотрансформації, не акумулюються в організмі, при цьому мають широкий спектр фармакологічної активності [3]. У своїх дослідженнях ми застосовували 2%-ну гелеву форму вказаної композиційної суміші, де як основу з гідрофільними властивостями було обрано метилцелюлозу, пропіленгліколь, олію м'яти перцевої, воду очищену (у пропорціях, вказаних у патенті) [5].

Оскільки активний вплив на мікробну флору рани для максимального її зниження здатний коригувати процеси загоєння, **метою** проведених досліджень було визначення ефективності антимікробної активності досліджуваної композиційної суміші та її здатності впливати на швидкість загоєння експериментальних інфікованих дерматомних ран у білих щурів.

Матеріали та методи дослідження

Як об'єкт дослідження було обрано змодельовані в лабораторних умовах інфіковані рани білих щурів. Тварин зі сформованими за аналогічною методикою ранами було розділено на три групи по 10 особин обох статей у кожній:

— 1-ша група (контрольна) — тварини, яким не проводили лікувальних маніпуляцій;

— 2-га група (дослідна 1) — тварини, яким як лікувальний препарат на поверхню рани наносили 2%-й гель на основі композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину;

— 3-тя група (дослідна 2) — тварини, яким як лікувальний препарат на поверхню рани наносили мазь «Офлокаїн-Дарниця», що містить протимікробний препарат офлоксацин.

Експериментальну рану моделювали за такою методикою: для відтворення ранової інфекції використовували штам патогенного стафілокока *S. aureus* ATCC 25923, який вирощували

на середовищі Чистова з метою відновлення вірулентності еталонного музейного штаму; експерименти проводили на білих нелінійних щурах обох статей масою 180–220 г; у переддень початку досліду всім щурам у міжлопатковій ділянці спини здійснювали депіляцію; оперативне втручання виконували під внутрішньочеревним кетаміновим наркозом; рану моделювали за стандартною методикою М. Д. Абдулаєва [6] за допомогою спеціально виготовленого округлого трафарету загальною площею 120 мм² (діаметром 12,5 мм), проводячи розтин по його краю на глибину рівня поверхневої фасції; тканини висікали із взяттям вказаної фасції, дно рани формував м'язовий шар; утворену поверхню зрошували попередньо підготовленою суспензією *S. aureus*, яка містила 10¹² кл/мл фізіологічного розчину; через добу проводили вторинне інфікування ран 10¹⁰ кл/мл стафілокока під утворений струп.

Рану залишали відкритою. Відповідно до умов досліду, її обробляли мазевими формами досліджуваних речовин один раз на добу. Одна група, яка служила контролем, залишалася без лікування рани. Виведення тварин проводили у відповідні до умов експерименту терміни шляхом передозованого внутрішньочеревного кетамінового наркозу. З метою оцінки ефективності лікування здійснювали бактеріологічне дослідження ранової поверхні на 1, 3, 5, 7, 10-й та 14-й день після формування гнійної рани.

Нами були проведені кількісні дослідження висівання мікрофлори з поверхні інфікованої рани білих щурів контрольних і піддослідних груп, а також їх порівняльний аналіз. Під час експерименту вважалося доцільним враховувати кількість бактерій не в 1 мл гнійного вмісту, а в перерахунку на 1 см² рани, оскільки такі дані більш точно (коректно) відобразять стан інфікованої рани, що

знаходиться на поверхні шкірних покривів. Крім того, при розрахунках на одиницю маси важко уникнути неточностей, пов'язаних із похибками зважування.

Попередньо визначали величину площі рани шляхом перенесення її країв на прозорий папір, наступного сканування й обробки цифрового зображення рани на персональному комп'ютері за допомогою програмного пакета "Microsoft Visio Pro 2007".

Матеріал із рани брали стерильним одноразовим тампоном фірми "BioMérieux". Тампон поміщали в 1 мл 0,1%-го розчину тритону X-100 у фосфатному буфері, молярна концентрація якого 0,075 моль/л, старанно струшували 10–15 хв. Готували десятикратні розведення матеріалу, засівали його мірно на елективне живильне середовище для стафілококів (жовтково-сольовий агар — ЖСА) і середовище АГВ (з метою встановлення загального мікробного числа — ЗМЧ), інкубували при температурі 37 °С. Через 24 год інкубації підраховували кількість колоній, що вирости, і результат виражали числом колонієутворювальних одиниць (КУО) на 1 см² площі рани. При цьому порівнювали кількість КУО, що вирости на обох середовищах. При збігу кількості КУО вважалося, що всі виділені мікроби належать до стафілококів.

Математико-статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили за допомогою персонального комп'ютера з інстальованим відповідним програмним пакетом "Statistica 7", який є рекомендованим для такого типу методів обробки [8; 11]. Враховуючи те, що всі досліджувані дані мали характер варіаційних рядів із статистичною сукупністю нормального (симетричного) розподілу, при аналізі статистичної характеристики окремих груп застосовували загальноприйняті показники описової статис-

Зміна площі інфікованих дерматомних ран білих щурів при застосуванні 2%-го гелю композиційної суміші, $M \pm m$, $n=10$

Термін дослідження, доба	Площа рани в групах, mm^2		
	Контрольна	Дослідна 1	Дослідна 2
Початкові дані	120	120	120
3	213,21 \pm 30,19	209,60 \pm 8,78 $P=0,852$ $P_1=0,663$	226,33 \pm 61,22 $P=0,756$
5	181,96 \pm 13,21	156,64 \pm 6,22 $P^*=0,039$ $P_1=0,514$	168,96 \pm 29,19 $P=0,520$
7	166,881 \pm 7,640	147,34 \pm 6,75 $P=0,029$ $P_1=0,252$	157,58 \pm 11,41 $P=0,306$
10	123,47 \pm 23,73	62,57 \pm 22,97 $P^*=0,033$ $P_1=0,086$	97,48 \pm 13,59 $P=0,175$
14	47,56 \pm 27,27	9,55 \pm 5,21 $P=0,076$ $P_1=0,131$	17,34 \pm 4,85 $P=0,131$
21	12,86 \pm 3,91	1,92 \pm 1,18 $P^*=0,009$ $P_1^*=0,010$	10,57 \pm 2,98 $P=0,466$

Примітка. У табл. 1–2: P — порівняння статистичних показників за відношенням до контрольної групи; P_1 — порівняння статистичних показників за відношенням між дослідною групою 1 та дослідною групою 2 (із застосуванням мазі «Офлокаїн-Дарниця»); P^* — статистично вірогідна різниця показників.

тики з визначенням величин у вигляді: середня величина (M) \pm стандартна помилка (m). Порівняння середніх величин у різних групах здійснювали за допомогою класичного параметричного t -критерію. При зіставленні результатів використовували оцінку розходжень за методом, адекватним для малих вибірок, використовуючи таблицю критерію Стьюдента. Розходження приймали вірогідним при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Одним із об'єктивних показників ефективності дії 2%-ї гелевої форми композиційної суміші нами було використано результати планіметричного дослідження. Пофазна зміна площі рани та терміни її загоєння свідчили про перебіг ранового процесу й ефективність застосування досліджуваних препаратів у тому чи іншому його періоді (табл. 1).

Як бачимо, у початковій фазі ранового процесу, внаслідок інтенсивних набрякових процесів, у всіх без винятку групах спостерігається значне збільшення площі рани. У контрольній групі таке збільшення сягає близько 93 mm^2 . Тим же часом приріст площі рани тварин дослідної 1-ї групи становить 89 mm^2 (отримані дані не є статистично вірогідними, $P=0,852$).

Суттєву різницю між контрольною та дослідною групою 1 виявлено у подальший термін експерименту: на 5-ту добу, яка відповідає фазі дегідратації, різниця є статистично вірогідною і становить відповідно (181,96 \pm 13,21) і (156,54 \pm 6,22) mm^2 у тварин, у яких застосовували 2%-ну гелеву форму композиційної суміші.

У подальші терміни спостереження статистично вірогідну відмінність між показниками дослідної та контрольної груп нами було виявлено на 10-ту добу, що відповідає початку фази регенерації та зародження репаративної грануляційної

тканини. Площа рани у контрольній групі у цей час становила (123,47 \pm 23,73) mm^2 і у дослідній — (62,57 \pm 22,97) mm^2 .

Природно, що внаслідок швидшої ліквідації гострих запальних явищ, інтенсивнішого некролізу процеси початку репаративних процесів у дослідній групі спостерігаються на кілька днів раніше (2–3 дні) швидше. У кінцевому ефекті все це відображається у тому, що на 21-шу добу спостереження рана тварин дослідної групи практично повністю зарубцьована (середня площа рани становить 1,92 mm^2), тимчасом як у контролі процеси регенерації тривають і площа шкірного дефекту у середньому сягає (12,86 \pm 3,91) mm^2 ($P=0,009$).

Величину площі рани ми використали для кількісного визначення мікробного забруднення ран у кожній групі тварин у певні терміни дослідження.

Проведені дослідження на початку експерименту вказали, що бактеріальне обсіменіння чистою культурою стафілокока ран у всіх групах тварин у середньому становило (1291,0 \pm 8,7) КУО/ cm^2 . Надалі ці показники помітно відрізнялися залежно від способу впливу на інфіковану рану (табл. 2). Сторонньої мікрофлори в інфікованій рані не виявлено, про що свідчив той факт, що кількість стафілококів, яких висівали з рани, була аналогічна загальному мікробному обсіменінню рани.

Як бачимо, чітка відмінність результатів спостерігалася вже на першому терміні дослідження (3-тя доба), коли у контрольній групі показник бактеріального обсіменіння чистою культурою стафілокока практично не змінився від вихідних даних і був у межах (1085,0 \pm 24,1) КУО/ cm^2 , а в дослідній групі 1 і в дослідній групі 2 ви-

**Динаміка мікробного обсіменіння (КУО/см²)
при застосуванні 2%-го гелю композиційної суміші
в інфікованих дерматомних ранах білих щурів, $M \pm m$, n=10**

Термін дослідження, доба	Площа рани в групах, мм ²		
	Контрольна	Дослідна 1	Дослідна 2
Початкові дані	1291,0±8,7	1291,0±8,7	1291,0±8,7
3	1085,0±24,1	674,0±5,1 P*=0,000 P ₁ *=0,000	851,0±8,7 P*=0,000
5	915,0±38,9	356,0±26,3 P*=0,000 P ₁ *=0,000	742,0±28,2 P*=0,000
7	520,0±16,3	30,0±2,1 P*=0,000 P ₁ *=0,000	263,0±30,9 P=0,000
10	122,6±4,7	0 P*=0,000 P ₁ *=0,000	13,6±3,2 P*=0,000
14	0	0 P= – P ₁ = –	0 P= –

явлено статистично вірогідну відмінність зі зниженням до (674,0±5,1) і (851,0±8,7) КУО/см² відповідно.

Вказана тенденція зберігалася і в подальших термінах спостереження. Слід також зауважити, що найбільша динаміка зменшення кількості стафілококів на одиницю площі рани спостерігалася у тварин, яким проводилося лікування запропонованою гелевою формою композиційної суміші. Завдяки виразним антибактеріальним властивостям, на 5-ту добу спостереження показник у дослідній групі 1 становив (356,0±26,3) КУО/см²; у дослідній групі 2 — (742,0±28,2) КУО/см² і у контролі — (915,0±38,9) КУО/см².

Уже на 10-ту добу у тварин дослідної групи 1 бактеріального росту чистої культури стафілококів із мазків з поверхні рани не було виявлено, тимчасом як у контрольній групі показник росту становив (122,6±4,7) КУО/см², а у групі, де лікування проводилося маззю «Офлокаїн-Дарниця» — (13,6±3,2) КУО/см²; для всіх результатів характерним є статистично вірогідна відмінність.

Отримані результати дозволили визначити терміни припинення висівання мікрофлори з поверхні ран піддослідних і контрольних тварин (рисунк).

Як бачимо, середні терміни припинення виділення чистої культури стафілококів у дослідній групі 1 були найменшими та становили (7,90±0,73) дня. При застосуванні мазі «Офлокаїн-Дарниця» (дослідна група 2) цей показник збільшувався до (9,80±0,63) дня, а у тварин контрольної групи, у яких рани загоювалися без будь-якого зовнішнього втручання, мікрофлора з поверхні рани зникла аж на (12,70±0,48) дня.

Висновки

Отримані результати дають підставу стверджувати, що композиційна суміш похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину має виражені антисептичні властивості при застосуванні її за умов *in vivo* і є перспектив-

Термін, дні

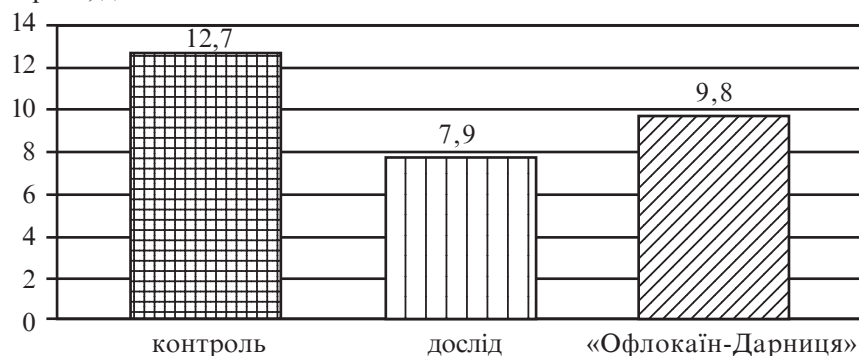


Рис. 1. Терміни припинення виділення мікрофлори з інфікованих дерматомних ран експериментальних тварин

ним препаратом для успішного лікування інфікованих ран м'яких тканин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сучасне медикаментозне лікування ран : відомча інструкція / за ред. О. О. Шалімова ; Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи АМН України. — К., 2002. — 35 с.

2. Вивчення антимікробної активності мазі «Веногепар» в умовах гнійної рани на мишах / Л. В. Яковлева, Н. М. Беркало, Л. Ф. Сілаєва, В. П. Невзоров // Вісник фармації. — 2005. — № 1. — С. 73-77.

3. Декларац. патент України № 67966 А, МПК С07D307/06, С07K5/04, А61К31/19, А61К31/34. Компози-

ційна суміш на основі похідних γ -кроднолактону / Огоновський Р. З., Гарабаджі І. М., Сірий О. М. [та ін.] ; заявник і патентовласник Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького. — № 2003076948 ; заявл. 23.07.2003 ; опубл. 15.07.2004, Бюл. № 7. — 4 с.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К. : Авіценна, 2001. — 528 с.

5. Пат. України на корисну модель № 22612, МПК (2006), А61К 31/19 (2007.01), А61К 31/34, А61Р 31/00. Антисептичний, регенеруючий засіб на основі похідних γ -кроднолактону та карнозину для лікування інфікованих ран та гнійно-запальних захворювань шкіри / Пастернак Ю. Б., Огоновський Р. З., Регеда М. С. [та ін.] ;

заявник і патентовласник Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького. — № u2006 12726 ; заявл. 04.12.2006 ; опубл. 25.04.2007, Бюл. № 5. — 4 с.

6. *Посібник з експериментально-клінічних досліджень з біології та медицини / за ред. І. П. Кайдашева, В. М. Соколенко, О. В. Катрушова.* — Полтава: УМСА, 1996. — 230 с.

7. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-кор. РАМН,*

проф. Р. У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицина, 2005. — 832 с.

8. *Харбиев Р. У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Харбиев. — М. : Медицина, 2005. — 832 с.

9. *Шевченко В. С.* Сучасні аспекти комплексного лікування гнійної рани м'яких тканин / В. С. Шевченко, С. В. Шевченко // *Клінічна хірургія.* — 2003. — № 11. — С. 63.

10. *Kenney W. L.* Decreased cutaneous vasodilatation in aged skin: Mechanisms, consequences and interventions / W. L. Kenney // *J. of Thermal biology.* — 2001. — Vol. 26, N 4-5. — P. 263-271.

11. *Stanton A. Giantz.* Primer of biostatistics / Stanton A. Giantz. — N. Y. : McGRAW-HILL, 1999. — 459 p.

12. *Towner K. J.* The problem of resistance / K. J. Towner // *Antimicrobial chemotherapy* ; ed. D. Greenwood. — 4th ed. — Oxford ; N. Y. : Oxford University Press, 2001. — P. 137-144.

УДК 616.31-002.3-001.4-085.03.1

Р. З. Огоновський

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ ПОХІДНИХ γ -КРОТОНОЛАКТОНУ І Zn-КАРНОЗИНУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНФІКОВАНОЇ ДЕРМАТОМНОЇ РАНИ

У роботі наводяться дані дослідження зміни кількісних показників мікробного забруднення поверхні експериментальної інфікованої дерматомної рани у білих щурів при застосуванні у лікуванні 2%-ї гелевої форми композиційної суміші похідних γ -кродонолактону та Zn-карнозину. Було встановлено, що у дослідній групі припинення виділення мікроорганізмів спостерігалось на $(7,90 \pm 0,73)$ добу, тимчасом як у контрольній — на $(12,70 \pm 0,48)$ добу, а у групі, де використовували мазь «Офлокаїн-Дарниця» — на $(9,80 \pm 0,63)$. Отримані результати дозволяють стверджувати, що композиційна суміш має виражені антисептичні властивості та є перспективним препаратом для успішного лікування інфікованих ран м'яких тканин.

Ключові слова: рана, антисептик, γ -кродонолактон, Zn-карнозин.

UDC 616.31-002.3-001.4-085.03.1

R. Z. Ogonovsky

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF COMPOSITION MIXTURE OF DERIVATIVES OF γ -CROTONOLAKTON AND Zn-CARNOZINE UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL INFECTED DERMATOME WOUND

These researches of change of quantitative indexes of microbial contamination of surface of the experimental infected dermatome wound are in-process presented for white rats at application in treatment of 2% gel form composition mixture derivatives of γ -crotonolaktone and Zn-carnozine. It was set that in the experimental group of stopping of selection of microorganisms was observed on $(7,90 \pm 0,73)$ day, in control — on $(12,70 \pm 0,48)$ day, and in the group, where ointment of "Oflokain-Darnitsya" was used on $(9,8 \pm 0,63)$. The obtained results allow to assert that composition mixture owns the expressed antiseptic properties and is perspective preparation for successful treatment of the infected wounds of soft tissues.

Key words: wound, antiseptic, γ -crotonolaktone, Zn-carnozine.

УДК 616.8-009.86[615.212.3:615.065]-053

В. І. Опришко, канд. мед. наук, доц.,

І. А. Мазур, д-р фарм. наук,

К. О. Кравченко, канд. біол. наук

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРОТИСУДОМНОГО ЗАСОБУ

Дніпропетровська державна медична академія

Серед різноманітних форм патології центральної нервової системи одне з провідних, а саме третє місце, посідають епілептичні розлади, частота розповсюдження яких проявляє чітку тенденцію до зростання. Тому вивчення та пошук ефективних препаратів із протиепілептичною спрямованістю набувають незаперечної актуальності [1]. Серед різних антиепілептичних засобів одним із найбільш активних, що й добре за-

рекомендував себе на практиці, є карбамазепін. Однак, за даними деяких дослідників, побічні реакції при терапії карбамазепіном можуть реєструватися у 50–70 % дітей і дорослих [2]. При застосуванні карбамазепіну часто спостерігаються седативний ефект, патологічна сонливість, запаморочення, мозочкова атаксія, іноді з'являються головні болі. У хворих літнього віку можуть розвиватися сплутаність свідомості й

занепокоєння. З боку психіки в окремих випадках відзначаються галюцинації, пригнічений настрій або загальмованість мислення, збіднення спонукань, агресивна поведінка. Карбамазепін може порушувати функцію печінки, що набуває особливого значення при тривалій терапії й потребує постійного контролю. Нарешті, карбамазепін, як і інші антиконвульсанти, не вільний від тератогенної дії й може спричинити у плода