

**Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України»**

**Всеукраїнська громадська організація  
«Асоціація фармакологів України»**

**Maj Institute of Pharmacology  
Polish Academy of Sciences (Kraków)**

**МАТЕРІАЛИ**

**науково-практичної конференції молодих учених  
із міжнародною участю**

**«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ  
ТА ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ»**

*Посвідчення конференції від 08.02.2024 № 137 (УкрІНТІ)*

**MATERIALS**

**of the scientific and practical conference of young scientists  
with international participation**

**«CURRENT ISSUES OF PHARMACOLOGY  
AND MEDICINAL TOXICOLOGY»**



**Київ-2024**

**Kyiv-2024**

Балюк О. Є., Старченко І. І., Важнича О. М.

# ВПЛИВ ГЕЛЮ З СИНТЕТИЧНИМ АНТИОКСИДАНТОМ НА МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ ШКІРИ ПРИ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОМУ ОПРОМІНЕННІ

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

Відомо, що ультрафіолетове (УФ) опромінення при гострому впливі має еритемну, загальностимулюючу, вітамін-Д-утворюючу та пігментоутворюючу дію. Еритемний ефект за надмірного опромінення може закінчитися опіком шкіри, який потребує місцевого медикаментозного лікування.

*Мета дослідження* – вивчити вплив гелю з синтетичним антиоксидантом етилметилгідроксипіридину сукцинатом (ЕМГПС) на морфометричні показники шкіри лабораторних тварин за гострого УФ опромінення.

Проведено експерименти на 30 білих щурах-самцях. Методологія експериментів не викликала заперечень у комісії з етичних питань і біоетики Полтавського державного медичного університету. Щурів з видаленою на спині шерстю вміщували в індивідуальні клітки й опромінювали УФ лампою Cleo Compact Isolde (Philips, Німеччина) з наступними фізичними характеристиками: УФ А – 4,2 Вт/м<sup>2</sup>; УФ В – 55 мВт/м<sup>2</sup>; еритемне опромінення – 8 мВт/м<sup>2</sup>. Стандартну дозу 0,05 Дж/см<sup>2</sup>, яка, за даними літератури, здатна викликати мінімальні морфологічні зміни в шкірі, досягали, опромінюючи тварин з відстані 10 см протягом 133 хв. Після опромінення та кожної наступної доби шкіру тестової ділянки змащували 5 % гелем ЕМГПС (НВФ ТОВ «Мікрохім», Україна), виготовленим за лабораторною технологією, у дозі 125 мг/кг маси тіла. Препарат порів-

няння – 5 % мазь пантенолу (Хемофарм АД, Сербія) – у такій самій дозі наносили аналогічно. Тварин виводили з експерименту через 24, 48 та 72 год. Зі шкіри тестової ділянки готували гістологічні препарати, які фарбували гематоксилін-еозином. Препарати досліджували на мікроскопі Olympus BX41 (Olympus, Японія) з цифровою фотокамерою та пакетом ліцензійних програм для морфометричних досліджень. Визначали кількість кератиноцитів із дистрофічними змінами серед 100 клітин, кількість клітин запального ряду на стандартній площі 0,01 мм<sup>2</sup> та товщину епідермісу. Одержані дані статистично обробляли за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з пост-хок Тьюкі-тестом або за допомогою Mann-Whitney U-тесту за відхилення від нормального розподілу показників.

УФ опромінення викликало в усіх тварин легку еритему, яка зникла протягом наступних 60 хв як у контролі, так і в експериментальній і референтній групах, не спричиняючи змін у поведінці тварин. Класичних клітин сонячного опіку з пікнотичними ядрами й еозинофільною цитоплазмою не виявили в жодній із груп, що може пояснюватись низькою потужністю УФ опромінення. Водночас у препаратах мали місце явища легкого запалення й акантозу, які можна було кількісно проаналізувати. Кількість клітин запального ряду

була максимальною в тварин з контрольною патологією через 24 год і спонтанно зменшувалась удвічі через 48 та 72 год після впливу УФ. У ранній термін після опромінення гель ЕМГПС і мазь пантенолу знижували цей показник порівняно з контрольною патологією, причому референс-препарат робив це сильніше. У наступні моменти спостережень вплив ліків нівелювався. Частка клітин з дистрофічними змінами в епідермісі тварин із контрольною патологією становила 46–38 %. Гель ЕМГПС викликав тенденцію до зниження цього показника в 1,4 та 1,7 разу через 24 та 48 год після УФ опромінення порівняно з контролем. Через 24 год мазь пантенолу діяла подібно. Товщина епідермісу за УФ опромінення без лікування становила в середньому 38 мкм через 24 год, збільшувалась до 47,3 мкм через 48 год і знижувалась

до 39,9 мкм через 72 год. Застосування гелю ЕМГПС викликало тенденцію до зменшення товщини епідермісу в ранній період спостережень і вірогідно знижувало її через 48 та 72 год у 1,4 та 1,3 разу відповідно порівняно з контрольною патологією. Мазь пантенолу діяла аналогічно лише через 48 год після опромінення. Отже, 5 % гель ЕМГПС, застосований місцево після одноразового УФ опромінення, запобігав потовщенню епідермісу, інфільтрації клітин запалення та збільшенню кількості клітин з явищами дистрофії, що вочевидь є наслідком регуляції сигнальних шляхів, пов'язаних з вільними радикалами.

Достатній рівень захисту, який забезпечив ЕМГПС, вказує на те, що застосування синтетичних антиоксидантів може бути перспективним підходом до фотопротекції та лікування сонячних опіків.

Bezruk I. V., Nefodov O. O.

## LONG-TERM STABILITY ANALYSIS OF SALBUTAMOL SULFATE IN HERBAL-SYNTHETIC COMBINATION COUGH SYRUP

*Odesa I. I. Mechnikov National University, Odesa*

Respiratory diseases are prevalent across various demographics, and effective treatment options are crucial. A promising combination of salbutamol sulfate and *Hedera helix* extract has been developed to use their synergistic effects for better treatment of cough and bronchial conditions. Ensuring the safety and efficacy of such a combination requires analysis of potential impurities of the synthetic component, salbutamol

sulfate. Especially when it is combined with a multicomponent cough syrup.

*The aim of the study* – to carry out determination and quantification of degradation impurities of salbutamol sulfate by High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) method and to assess these impurities over a long-term stability period.

ACE C18 column (150 x 4.6 mm, particle size 5  $\mu$ m) was used for the

HPLC separation of salbutamol sulfate and its impurities. The binary solvent system consisted of 0.05% TEA solution (adjusted to pH 5.5 with acetic acid) as mobile phase A and a mixture of methanol and acetonitrile (50:50, v/v) as mobile phase B. The flow rate was set at 1.0 ml/min with a linear gradient elution. Detection was performed at 277 nm with a column oven temperature of 35 °C. Syrup samples containing Hedera helix extract and salbutamol sulfate were stored in amber glass bottles at (25 ± 2) °C and (60 ± 5)% relative humidity for up to 24 months. Samples were analyzed at various intervals (0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, and 24 months) to determine the impurity profile.

The newly developed HPLC method showed high specificity and sensitivity in detecting salbutamol sulfate impurities, including impurities D, G, and F. Long-term stability studies revealed that the levels of impurities remained within acceptable limits over the 24-month period. Impurity F was consistently detected in the syrup, whereas impurities D and G were only

observed at trace levels. The impurity levels showed minimal fluctuation, maintaining stability throughout the storage period. The impurities D and G have structural characteristics that might contribute to adverse effects at higher concentrations, however their levels remained well within pharmaceutically acceptable limits, lowering significant toxicity risks. Impurity F, the most consistently detected impurity, also remained below the threshold levels associated with toxicity.

The validated HPLC method effectively quantified salbutamol sulfate impurities in a multicomponent cough syrup, demonstrating the method's robustness and reliability. The long-term stability studies confirmed the syrup's stability over 24 months, with impurity levels remaining within safe limits. These findings support the safety and efficacy of the novel cough syrup formulation, providing a reliable analytical approach for quality control in the pharmaceutical industry.

Білоткач І.-О. А., Науменко М. В., Суворова З. С., Добреля Н. В.

## **БІОЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ ТВАРИН У ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ: АЛЬТЕРНАТИВА ЕВТАНАЗІЇ**

*Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України», м. Київ*

*Мета дослідження* – аналіз та узагальнення даних літератури щодо сучасних поглядів на життя тварин після закінчення експериментів та їхнє відображення в законодавстві України та країн Європейського Союзу (ЄС).

При проведенні доклінічних досліджень лікарських засобів з використанням лабораторних тварин дослідники мають дотримуватись принципів біоетики та вимог чинного законодавства. Основним документом, що

регламентує діяльність у цій сфері, є Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV, цитується в редакції від 06.11.2023, Відомості Верховної Ради України (ВВР), 2006, № 27, ст. 230), в якому висвітлено основні умови роботи з експериментальними тваринами. Цей закон був розроблений та ухвалений під тиском громадськості, що свідчить про зацікавленість широкого загалу питаннями благополуччя тварин. Обізнаність суспільства про здатність тварин відчувати та виявляти ознаки болю, дистресу, страждання та захворювання зумовлює зростання вимог щодо гуманізації досліджень, особливо фармакологічних. Постійну увагу сучасне суспільство приділяє долі тварин, які були залучені до експериментів. Для дослідників основною мотивацією для збереження життя тварини та її подальшого благополуччя може стати подолання морального стресу від убивства, зменшення занепокоєння щодо долі лабораторних тварин, мінімізація конфліктних ситуацій і сприяння позитивному етичному іміджу закладу.

У статті 26 «Правила поводження з тваринами, що використовуються в наукових експериментах, тестуванні, навчальному процесі, виробництві біологічних препаратів» Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» відсутні вимоги чи правила, які розглядають подальшу долю тварини. Вказано, що можливе повторне використання тварин в експерименті, якщо це дозволяє її здоров'я та нова процедура передбачає незначні втручання й планується застосування загальної анестезії.

Але для вирішення цього питання необхідно враховувати зміст статті 17 «Умертвіння тварин», де наведено вичерпний перелік причин для такої процедури, а саме:

- для одержання господарсько-корисної продукції;
- для припинення страждань тварин, якщо вони не можуть бути припинені в інший спосіб;
- при регулюванні чисельності диких тварин;
- за необхідності умертвіння окремих тварин, які хворі на сказ чи на інші хвороби, що підлягають повідомленню, або є носіями хвороб, що підлягають повідомленню, що підтверджено відповідним документом державної установи ветеринарної медицини;
- за необхідності оборони від нападу тварини, якщо життя або здоров'я людей знаходиться в небезпеці.

Тож, враховуючи велику кількість тварин в експериментах та економічні чинники, Україні ще необхідно знайти власні заходи, що дозволяли б експериментальним тваринам жити в добробуті після того, як вони закінчать свою «наукову кар'єру».

Законодавство ЄС містить досить чіткі рекомендації щодо життя та благополуччя лабораторних тварин після експериментів і дозволяє зацікавленим особам брати участь у адопції нових домашніх улюбленців.

Директива 2010/63/EU, що діє в країнах ЄС, дає змогу науковій спільноті бути більш відкритою до зацікавленості суспільства в питаннях використання лабораторних тварин. Вона вимагає публікації нетехнічного резюме, в якому вказується вид, кількість, стать тварин, що будуть залучені до дослідів, і дається пояснення, для якої саме мети будуть використані тварини. Це новий рівень прозорості, що сприяє зменшенню соціальної напруги, викликаній необхідністю проведення експериментів на тваринах і гуманізацією поглядів на тваринний світ. У документі описано кілька шляхів вирішення долі тварин після дослідження з урахуванням бла-

гополуччя тварин і потенційних ризиків для навколишнього середовища: тварин можна використовувати повторно, якщо це не суперечить науковим цілям дослідження й не призводить до погіршення благополуччя тварин. Цей шлях дозволяє скоротити загальну кількість тварин у процедурах. Однак переваги повторного використання тварин повинні бути співвіднесені з негативним впливом експериментів на їхнє здоров'я з урахуванням особливостей життя кожної тварини. У зв'язку з цим питання про повторне використання тварин в експериментах необхідно розглядати індивідуально залежно від конкретної ситуації.

Тварини, благополуччя яких може бути низьким після експериментів, мають бути піддані евтаназії. У деяких випадках тварини повинні бути повернені в природне середовище. Таких тварин, як собаки та кішки, суспільний інтерес до долі яких дуже високий, дозволяють віддавати в сім'ї як домашніх улюбленців. У цьому випадку необхідно, щоб розплідник, постачальник чи майбутній власник мав дієвий план щодо соціалізації тварини, що забезпечує успішне пере-

селення його в домашні умови без додаткового дистресу та загрози безпеці оточуючих людей.

Так, у медичному центрі університету м. Утрехт в Нідерландах накопичено суттєвий досвід переселення всіх здорових тварин після завершення експериментів у притулок, що діє при Утрехтському університеті. У Польщі аспірантка Зося Павельська з 2016 року знайшла нові домівки тисячі лабораторних тварин завдяки своїй ініціативі «Порятунок лабораторії». У штаті Вісконсін, США, професор університету Річард Хайн понад 20 років шукав нових господарів для кожного щура, якого його студенти використовували під час занять.

Таким чином, для реалізації принципів біоетики при проведенні доклінічних досліджень лікарських засобів або інших наукових експериментів з використанням тварин необхідно вирішення проблеми збереження життя тварин після досліду, що дозволить не тільки підвищити їхній добробут, але й усунути занепокоєння громадськості щодо рутинного характеру вбивства тварин у лабораторії.

Британова Т. С., Гоцуля А. С.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ 1-АЛКІЛ-4-(4-НІТРОБЕНЗИЛІДЕНАМІНО)-4Н- 1,2,4-ТРІАЗОЛІЯ ГАЛОГЕНІДІВ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя

Похідні 1,2,4-тріазолів в останні два десятиліття привертають значну увагу завдяки їхньому біологічному значенню. Відомо, що саме 1,2,4-тріазольні фрагменти включені в різні терапевтичні засоби, такі як противі-

русні (рибавірин), протимігренозні (ризатриптан), протигрибкові (флуконазол), протитривожні (альпразолам). Сьогодні залишається актуальним отримання нових гетероциклічних систем, що містять ядро 1,2,4-тріазолу,

та визначення фармакологічної активності для подальшого отримання біологічно активних речовин на їхній основі.

*Мета дослідження* – синтез похідних 1-алкіл-4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-тріазоліа галогенідів та на основі молекулярної структури дослідження їхніх властивостей як потенційних біологічно активних сполук.

У дослідженні було використано хімічні методи (реакції алкілування, реакції нуклеофільного приєднання) з подальшим визначенням чистоти та структури синтезованих сполук за допомогою фізико-хімічних методів (елементний аналіз, ІЧ-спектроскопія, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопія). Дослідження продовжували з використанням методів комп'ютерного прогнозування, що дозволило оцінити біологічну активність сполук. Властивості подібності синтезованих сполук до лікарських засобів визначали за допомогою онлайн-інструменту SwissADME.

У ході дослідження було визначено умови отримання нових похідних 1-алкіл-4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-тріазоліа галогенідів. Як вихідну сполуку було використано 4-аміно-1,2,4-тріазол, який легко при кімнатній температурі взаємодіє з нітробензолом з утворенням відповідних основ Шиффа. Зазначений процес дозволив одержати 4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-тріазол. Наступний етап передбачав взаємодію отриманого 4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-тріазолу в середовищі етанолу з відповідними галогеналканами для отримання нових 1-алкіл-4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-тріазоліа галогенідів. Синтезовані сполуки дослідили за допомогою онлайн-інструменту програмного забезпечення SwissADME, щоб оцінити критерії подібності до лікарських засобів («drug-like»), що використовуються для звуження та оцінки вірту-

альних комбінаторних бібліотек. Для цього було обчислено фізико-хімічні, фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри для структур, що досліджуються.

За показниками молекулярної маси (від 354,20 г/моль до 452,39 г/моль), молекулярної рефракції (від 82,62 до 116,26), числа обертових зв'язків (5–12), топологічної площі полярної поверхні (79,88 EI) та гнучкості молекули більшість синтезованих сполук відповідають необхідним критеріям. Подовження алкільного радикала призводить до погіршення ADME параметрів молекули, а саме до збільшення гнучкості, що сприяє зниженню біодоступності за перорального застосування. Відповідно до критеріїв лікоподібності (Ліпінський, Гозе, Вебер, Іган та Мугге) лікоподібними молекулами можна вважати переважну більшість отриманих речовин. Ліпофільність була визначена за допомогою показників iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP і SILICOS-IT. Визначення log Po/w (від -0,32 до 2,14) свідчить, що не всі сполуки є достатньо біодоступними.

Визначені властивості цих сполук за ADME: поглинання в шлунково-кишковому тракті; проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і проникність субстрату глікопротеїну (P-gr) продемонстрували високу шлунково-кишкову абсорбцію всіх сполук. Потенціал проникнення крізь ГЕБ був неможливим для всіх синтезованих сполук, однак усі вони мають можливість бути субстратом P-gr.

Отримані результати проведеного комп'ютерного прогнозу синтезованих похідних 1-алкіл-4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-тріазоліа галогенідів вказують на необхідність структурної оптимізації деяких синтезованих сполук для покращання їхніх показників ADME та виділення сполуки-лідера.

# ЕПІГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОБІЧНОЇ ДІЇ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є одними з найпопулярніших безрецептурних препаратів у всьому світі, складаючи 5 % усіх ліків, що призначаються.

Традиційно НПЗЗ класифікували на основі їхніх хімічних характеристик, водночас більшість популярних НПЗЗ відносять до основних похідних саліцилової кислоти, оцтової кислоти, енолевої кислоти, антранілової або пропіонової кислот. Однак з розвитком наукових знань класифікацію також було змінено залежно від їхньої селективності в інгібуванні ферментів циклооксигенази/простагландин-ендопероксидсинтази (PGHS), які є основними мішенями цих препаратів. Крім того, було розроблено систему класифікації НПЗЗ на основі періоду їхнього напіввиведення. Проте, незважаючи на різноманітність, їхні функції схожі. НПЗЗ в основному використовуються для лікування пацієнтів, які страждають від болю та запальних станів, таких як хронічний біль, остеоартрит, ревматоїдний артрит, післяопераційні стани, менструальні спазми, а також як анагетика та жарознижувальні засоби. Протягом останнього десятиріччя спостерігається постійне збільшення кількості НПЗЗ, а також розширюються показання до їхнього застосування. Слід зауважити, що пацієнти в більшості випадків власноруч використовують режим дозування та обирають показання до застосування. Цілком логічним є ріст кількості небажаних побічних реакцій, зокрема тяжких.

Натепер здатність лікарських засобів епігенетично впливати на експресію генів розглядають як один з вірогідних механізмів небажаних побічних реакцій. Є дані, що тривалий прийом НПЗЗ призводить до утворення ерозій, виразок, онкологічних захворювань шлунка та кишечника. Висловлюється припущення, що дані побічні ефекти є не тільки результатом пошкодження слизової оболонки під впливом НПЗЗ, але й можливим впливом НПЗЗ на гени, які регулюють клітинний цикл, особливо за їхнього тривалого застосування.

*Мета дослідження* – вивчення впливу тривалого введення НПЗЗ лабораторним щурам на рівень повногеномного метилювання ДНК і процесів її фрагментації.

У дослідженні було використано 40 щурів-самців лінії Wistar масою 250–400 г, отриманих з розплідника ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Усі експериментальні дослідження проводили з дотриманням основних положень Європейської конвенції про охорону хребетних тварин, що використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986 р.). Щури були розподілені на чотири групи наступним чином: 1 – контрольна (КГ), яким вводили щоденно впродовж 3 місяців розчин натрію хлориду 0,9 %, 2 – щури, яким вводили щоденно індометацин (Інд) протягом 3 місяців у дозі 0,6 мг/кг, 3 – щури, яким вводили щоденно протягом 3 місяців ацетилсаліцилову кислоту (Аск) у дозі 0,6 мг/кг



і 4 група – щури, яким вводили протягом 3 місяців щоденно мелоксикам (Мкс) у дозі 0,1 мг/кг. Рівень фрагментації та метилювання ДНК встановлювали за методикою DNA-comet assay. Статистичну оцінку результатів дослідження проводили з використанням програмного пакета Statistica 10,0 (Statsoft Inc., USA). Отримані результати подано у вигляді медіани інтерквартильного розмаху. Відмінності між групами оцінювалися із застосуванням непараметричних методів із використанням критерію Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

Геномна інформація еукаріотів модулюється безліччю епігенетичних модифікацій, які відіграють як пряму роль у встановленні профілів транскрипції, модуляції процесів реплікації та репарації ДНК, так і непрямий вплив на вищезгадані процеси через організацію архітектури ДНК усередині ядра клітини. Сьогодні широко визнана роль епігенетичних модифікацій у регуляції тканиноспецифічної експресії генів, геномного імпринтингу або інактивації Х-хромосоми. Крім того, ключова роль епігенетичних модифікацій під час диференціювання та розвитку клітин була підкреслена виявленням множини епігенетичних змін при захворюваннях людини. Особлива увага була зосереджена на вивченні епігенетичних змін у разі раку, що є предметом інтенсивних міждисциплінарних зусиль і впливає не лише на розуміння механізмів епігенетичного регулювання, але й на розробку нових методів лікування раку. Епігенетичні зміни можуть бути рушійною силою прогресування раку, на додаток до генних мутацій, разом із цим епігенетичні зміни є більш динамічними та варіабельними. Крім того, відомо, що в злоякісних новоутвореннях змінюється метилювання ДНК, відбуваються модифікації гістонів і

глобальне перепрограмування епігенетичних міток. Метилювання ДНК каталізується сімейством ДНК-метилтрансфераз (Dnmts), які переносять метильну групу від S-аденілметіоніну (SAM) до п'ятого вуглецю залишку цитозину з утворенням 5mC. Останніми дослідженнями було встановлено, що хімічні сполуки можуть мати епігенетичний вплив, тобто впливати на активність експресії певних генів. А найчастіше це спостерігається в осіб, які мають хронічні захворювання, тому що вони вимушені застосовувати лікарські засоби тривало з метою покращання якості життя.

У нашому дослідженні тривале введення індометацину, диклофенаку, ацетилсаліцилової кислоти та мелоксикаму призводило до статистично вірогідного збільшення повногеномного метилювання ДНК і до інтенсифікації процесів її фрагментації. Важливо зазначити, що за ступенем епігенетичного впливу дія досліджуваних НПЗЗ була різного ступеня вираженості. Так, найбільший вплив на кількість MspI/HpaII чинило тривале призначення індометацину (збільшення на 99 % відносно інтактної групи тварин), далі – ацетилсаліцилова кислота та мелоксикам (відповідно на 56 % та 41 %). Аналогічну динаміку було встановлено також при дослідженні ступеня загальної фрагментації ДНК. Встановлена нами здатність НПЗЗ впливати на процеси метилювання ДНК деякою мірою підтверджує припущення низки дослідників щодо наявності в НПЗЗ епігенетичного механізму їхніх небажаних побічних ефектів. Метилювання ДНК регулюється сімейством ферментів ДНК-метилтрансфераз (DNMTs), з яких DNMT1 метилює ДНК під час реплікації, DNMT3A і DNMT3B виконують метилювання *de novo*, а DNMT3L, у свою чергу, відповідає за зв'язування перерахованих метилтрансфераз з донором метильної групи – S-аденозил-L-метіоніном.

Існує 2 основні механізми епігенетичної регуляції транскрипції за допомогою метилювання ДНК: прямий та опосередкований. Прямий механізм дії ґрунтується на стеричній перешкоді метильних груп взаємодії ДНК з транскрипційними факторами. У разі опосередкованого механізму метильовані області взаємодіють з метилзв'язуючими білками (methylbinding proteins, MBPs) MeCP-1 та MeCP-2, які приєднуються до ДНК. MeCP-1 стерично блокує зв'язування ДНК із транскрипційним апаратом, що веде до репресії транскрипції. MeCP-2, у свою чергу, рекрутує гістонові деацетилази (histone deacetylases, HDACs) спільно з транскрипційними корепресорами, що призводить до ущільнення структури хроматину, репресії транскрипції та до фрагментації ДНК. Вищеописані молекулярні процеси призводять до порушення експресійної/білоксинтетичної функції генів, що може призвести до геномної нестабільності, а також до порушення процесів проліферації та диференціювання клітин. Низкою досліджень показано, що НПЗЗ здатні викликати онкологічні захворювання шлунково-кишкового тракту при

їхньому тривалому застосуванні. Був встановлений епігенетичний вплив НПЗЗ на гени, що регулюють клітинний цикл шлунка (CDH1, MHL1), а також кишечника (SEPT9, APC). Відомо що, ген SEPT9 кодує синтез білка septin-9. Метилювання ДНК цього гена припиняє його активну роботу і «вимикає» синтез білка-супресора ракового зростання. Пошкодження експресії гена SEPT9 асоційоване з розвитком колоректального раку (КРР). Наявність у крові неактивного гена-супресора ракової пухлини свідчить про процеси розвитку пухлини в кишечнику, відображає такі події, як проліферація клітин і ангіогенез у пухлині. Крім того встановлено роль метильованої ДНК у запуску експресії та синтезу каскаду білків Wnt – Hedgehog – сигналінгу.

Таким чином, проведеним нами експериментальним дослідженням була встановлена здатність НПЗЗ за їхнього тривалого введення збільшувати повногеномне метилювання ДНК та інтенсифікувати процеси їхньої фрагментації. Найвираженішими ефектами характеризувався індометацин (збільшення MspI/HpaII на 99 %; фрагментації ДНК – на 90 % відносно інтакту).

Бутко Я. О.<sup>1</sup>, Меленченко Н. О.<sup>2</sup>, Хмелевський М. О.<sup>3</sup>, Деримедвідь Л. В.<sup>1</sup>

## **РИЗИКИ ВИНИКНЕННЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ У ДІТЕЙ ПРИ ЛІКУВАННІ ЗУБІВ**

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків

<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний центр медичної статистики, здорового способу життя та інформаційно-аналітичної діяльності», м. Харків

<sup>3</sup>Департамент охорони здоров'я Харківської обласної військової адміністрації, м. Харків

Дитяча стоматологія стрімко розвивається, і кількість візитів до стоматолога постійно росте. Для знеболення стоматологічних процедур застосовують місцеві анестетики (МА). Однак

при їхньому застосуванні є ризики виникнення побічних реакції (ПР).

*Мета дослідження* – аналіз ризиків виникнення ПР МА при лікуванні зубів у дітей.

У дослідженні використано метод бібліосемантичного аналізу. Для проведення аналізу підбрано дані наукової літератури з фармаконагляду та офіційної статистики ДП «Державний експертний центр МОЗ України».

У результаті проведеного дослідження встановлено, що в дитячій стоматології найчастіше застосовують аплікаційну анестезію для знеболення місця ін'єкції при провідниковій та інфільтраційній анестезії; видаленні тимчасових зубів III ступеня рухливості; діагностичній пункції пухлини, кісти, осередку запалення; накладанні наяснових шин. Для аплікаційної анестезії наразі широко застосовують сучасні лікарські форми – спреї, гелі та пасти на основі лідокаїну, ксилокаїну в концентрації 2 – 10 – 20 %. За даними літератури при проведенні анестезії в дітей зареєстровані випадки ПР у вигляді загальних ускладнень – непритомність, колапс, шок. Непритомність – гостра гіпоксія головного мозку, що супроводжується запамороченням, слабкістю, потемнінням в очах, шумом у вухах, нудотою, дитина блідне, вкривається холодним потом, зіниці – широкі, пульс – частий, артеріальний тиск падає. Колапс – виражене падіння артеріального тиску, що супроводжується втраченою свідомістю, блідістю, нитковидним пульсом, поверхневим диханням. Анафілактичний шок – загрожує загибеллю дитини-пацієнта внаслідок різкого порушення всіх життєво важливих функцій організму шляхом масованого утворення імунних комплексів антиген-антитіло, які пошкоджують клітини та викликають спазм гладеньких м'язів бронхів, прогресуючу недостатність серцево-судинної системи та надниркових залоз. Також можуть виникати наступні ПР від місцевої анестезії – седація, загальмованість, сонливість, запаморочення,

тахікардія, коливання артеріального тиску; при підвищенні рефлекторної збудливості – рухове занепокоєння, блювання, ністагм, тремтіння, слухові та зорові порушення, артеріальна гіпотонія, брадикардія; за передозування – порушення серцевого ритму, напади стенокардії, судоми, параліч судинного та дихального центрів, зупинка серця. Серед даних літератури також зустрічаються повідомлення про кардіотоксичність МА. Так, є дані, що для Артикаїну поширеність виникнення кардіотоксичності складає 1 на 278 випадків, для Лідокаїну (1 % розчин) – 1 на 263 випадки. У 2016 році в стоматології (м. Харків) за даними професора У. А. Фесенко описаний випадок тяжкої інтоксикації після місцевої анестезії. Дитині 2 місяців була проведена аплікаційна анестезія за допомогою Лідокаїн-спрею 10 %, повторно тричі, для вирізання вуздечки язика. Після останнього вприскування дитина через 5 хв знепритомніла, виникли судоми, зупинилось дихання та серце. Наданий висновок, що аплікаційна анестезія стала небезпечною через високу концентрацію анестетика. Для 2-місячної дитини з масою тіла 5 кг найвища доза Лідокаїну без адреналіну становить 25 мг, тобто, 0,25 мл 10 % розчину. Застосовувати Лідокаїн-спрей 10 % у США заборонено дітям до 12 років.

Таким чином, на основі бібліосемантичного аналізу можна зробити висновок, що в дитячій стоматології реєструються випадки ПР при проведенні місцевої анестезії, навіть зареєстровані поодинокі випадки серйозних побічних реакцій з летальними наслідками. Тому необхідне періодичне спостереження за даними літератури для виявлення серйозних наслідків ПР ліків і розробки методів запобігання їхньому виникненню.

Voronina A. K.<sup>1</sup>, Munko M. A.<sup>2</sup>, Osadchuk K.<sup>2</sup>,  
Shayakhmetova G. M.<sup>1, 2</sup>

# SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR MODULATES BEHAVIORAL PARAMETERS IN RATS WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER SIMULATED AT PERIPUBERTAL AGE

<sup>1</sup>Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, Krakow, Poland

<sup>2</sup>SI "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

Posttraumatic stress disorder (PTSD) can develop in children after even a single traumatic event, with the risk increasing with repeated or prolonged trauma. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are commonly used medication for treating PTSD. Fluoxetine is commonly prescribed for the treatment of various psychiatric disorders, including PTSD in both adults and children. However, its use in childhood PTSD is controversial due to several factors. Some studies suggest that while fluoxetine may reduce symptoms of depression and anxiety in children with PTSD, its overall effectiveness in treating PTSD-specific symptoms such as re-experiencing, hyperarousal, and avoidance behaviors is limited. For example, while SSRIs have shown some benefit in adult PTSD, the evidences supporting their use in children are less consistent. Besides suicidal ideations, potential side effects include agitation, sleep disturbances, and behavioral changes, which may exacerbate PTSD symptoms or lead to additional complications. Animal model studies could be useful for understanding the psychobiological effects of PTSD and fluoxetine use in childhood and adolescence.

*The aim of the study* – to investigate the efficacy of fluoxetine in treating

peripubertal PTSD with the use of a rat model.

Male rats, 40 days old (comparable to human peripubertal age), were exposed to combined stress followed by repeated stress, then treated with fluoxetine at a dose of 10 mg/kg for 21 days (control group and PTSD group obtained the corresponding volumes of the vehicle). Each group of animals (control, PTSD, and PTSD+fluoxetine) consisted of at least 20 rats. The behavior of animals was evaluated after the last fluoxetine administration in Activity Cage (automated analog of the Open Field), as well as in the three-chamber test for sociability preference and Porsolt test with followed analysis using EthoVision® XT Version 15 Software (Noldus, the Netherlands). The normality of the distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. Statistical analysis of the data obtained was performed using one-way analysis of variance (ANOVA) for normally distributed variables and the Kruskal-Wallis test for variables with non-normal distribution. The STATISTICA 12 Software was used for statistical processing of the data. The difference between the studied parameters was considered statistically significant at  $p \leq 0.05$ .

Data from the Activity Cage revealed a 28% increase in horizontal activity and a 32% increase in vertical activity

---

---

in the PTSD group, suggesting behavioral pattern modulation because of the traumatic events. In rodent studies, traumatic events have been shown to significantly affect behavior in the open field test, a common measure of anxiety and exploratory activity. Both horizontal (locomotor) and vertical (rearing) activities often change following exposure to stress or trauma. For instance, rats that experienced chronic stress or traumatic events exhibited increased activity, which can be interpreted as heightened anxiety or hyperactivity. These behavioral changes are essential for understanding how trauma affects both the psychological state and physical responses in animals, providing insights into similar effects in humans and helping to evaluate the efficacy of potential treatments. The effectiveness of fluoxetine in this test was inconclusive. The horizontal and vertical activities in treated rats did not differ significantly from the data obtained in the PTSD group.

The Porsolt test demonstrated an increase in total mobility time in the PTSD group compared to the control and fluoxetine-treated groups. Traditionally, based on the effects of SSRIs, an increase in swimming and a reduction in immobility on the second day of the test are interpreted as signs of antidepressant effects. If this interpretation of the Porsolt test is accurate, it would suggest that animals with PTSD in our experiment were the least depressed. However, this seems unlikely, prompting the need to consider alternative explanations. Another interpretation of the Porsolt test focuses on the role of memory formation during training. In this context, immobility is viewed as a learned coping response from the training phase of the Porsolt test. During the first session, the animal likely learns that floating or

remaining immobile requires less energy and that escape by swimming is futile. A longer duration of immobility during the second day's test could therefore indicate better cognitive and adaptive abilities in handling psychological stress. According to this hypothesis, animals with PTSD demonstrate impaired memory performance compared to the control and fluoxetine-treated groups.

The sociability test in rats is a behavioral assay used to evaluate social interaction, which is a critical measure of social behavior, often affected by neurological or psychological conditions. This test typically involves placing a rat in an arena with a caged conspecific (another rat) and assessing the test subject's interaction time with the conspecific. Increased interaction suggests normal sociability, while decreased interaction can indicate social withdrawal or deficits. In the sociability test for control rats and animals, which administered fluoxetine as compared to control, we observed a statistically significant increase in the time spent in the chamber with a stranger rat compared to the chamber with an empty basket. The calculation of the preference coefficient for stranger rats (sniffing zone) also showed that all subjects of the control group and PTSD+fluoxetine group preferred their cage mate to the empty basket contrary to rats with PTSD.

In this study, we took the first steps necessary to examine the effects of fluoxetine on the behavior of peripubertal rats with PTSD using tasks that are standard in the area of research. Our results did not prove the efficacy of that SSRI in all behavioral tests used. Fluoxetine demonstrated some benefits in managing certain symptoms of PTSD in experimental animals, however, we

consider that more research is needed to fully understand the risks and benefits of fluoxetine for childhood and adolescence for PTSD treatment. We still have concerns about efficacy, safety, and the potential long-term impact on the developing organism.

Final conclusions on fluoxetine's impact will be made after completing other planned behavioral tests, as the behavioral phenotype of PTSD in peri-pubertal age may differ significantly from those observed in adult rats in other studies.

Герасимець І. І.

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ГРИБІВ ШИЇТАКЕ НА МОДЕЛІ КАРАГЕНІНОВОГО НАБРЯКУ ЛАПИ ЩУРА**

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,  
м. Тернопіль*

*Мета дослідження* – вивчити протизапальну активність густого екстракту з грибів шиїтаке на моделі карагенінового набряку лапи щура.

Для проведення експерименту білих щурів-самців рандомізували на групи по 8 тварин у кожній. Для індукції запалення використовували модель набряку лапи щура, викликаного карагеніном. Запалення моделювали шляхом субплантарного введення 0,1 мл 1 % розчину карагеніну. Густий екстракт з грибів шиїтаке вводили внутрішньошлунково в дозі 150 мг/кг маси тіла тварини одноразово за 1 год до ін'єкції флогогенного агента. Як референс-препарат використовували диклофенак натрію, який є класичним лікарським засобом з протизапальною активністю. Препарат порівняння застосовували в дозі 8 мг/кг маси тіла тварини. До початку експерименту та через 1, 3, 6 та 24 год після ін'єкції карагеніну вимірювали об'єм лап щурів за допомогою механічного онкометра. Наявність протизапальної активності оці-

нювали за ступенем зменшення набряку лапи тварин порівняно з щурами групи контрольної патології.

Експериментально доведено, що густий екстракт з грибів шиїтаке в дозі 150 мг/кг маси тіла тварини проявляє достовірну протизапальну активність на моделі карагенінового набряку лапи щура. Підтверджено максимальне збільшення об'єму лапи піддослідних тварин у 2,8 разу через 3 год після введення карагеніну. Екстракт з грибів шиїтаке проявив позитивну дію за умов індукованого запального процесу, зменшуючи об'єм лап уражених тварин через 1, 3, 6 та 24 год після введення флогогену в 1,3, 1,4, 1,5 та 1,7 разу відповідно відносно тварин групи контрольної патології. Диклофенак натрію теж проявив виражену протизапальну дію. Достовірні зміни порівняно з тваринами, яким корекція не проводилась, зафіксовано вже з першої години після введення карагеніну. Антиексудативний ефект референс-препарату був дещо вираженішим

порівняно з густим екстрактом грибів шіітаке. Максимальну активність препарату порівняння відмічали наприкінці дослідження – 48,58 %.

Підтверджено в умовах експерименту, що густий екстракт з грибів шіітаке проявляє протизапальну дію

на моделі карагенінового набряку лапи щурів. Це може бути зумовлено наявністю в складі досліджуваного екстракту поліфенольних сполук і тритерпеноїдів, які проявляють антиоксидантну, протизапальну, протиракову та антиатеросклеротичну дію.

Голубєв В. Л., Жилюк В. І.

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЕДАРАВОНУ НА ПРОЯВИ НЕВРОЛОГІЧНОГО ДЕФІЦИТУ ТА УМОВНО-РЕФЛЕКТОРНУ АКТИВНІСТЬ У ЩУРІВ З ГОСТРИМ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВИМ КРОВОВИЛИВОМ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

*Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро*

*Мета дослідження* – вивчення впливу едаравону на прояви неврологічного та когнітивного дефіциту, а також поведінкові реакції в щурів з гострою внутрішньомозковою гематомою за умов експериментально відтвореного еквівалента цукрового діабету (ЦД) 2 типу.

ЦД 2 типу моделювали внутрішньоочеревинною (в/о) ін'єкцією нікотинамідом (NA, 230 мг/кг) і стрептозотоцину (STZ, 65 мг/кг), внутрішньомозковий крововилив (ВМК) – мікроін'єкцією 1 мкл бактеріальної колагенази 0,2 МО/мкл (тип IV-S) у стріатум анестезованих щурів за такими стереотаксичними координатами: 0,2 мм спереду, 2,8–3,0 мм збоку та 5,5 мм вентрально від брегми. Щурів рандомізували на чотири групи: I. Інтактний контроль (фізіологічний розчин, 5 мл/кг/добу) (n = 8); II. Патологічний контроль 1 (NA/STZ + фізіологічний розчин, 5 мл/кг) (n = 9); III. Патологічний контроль 2 (NA/STZ + ВМК + фізіологічний розчин, 5 мл/кг) (n = 7);

IV. Експериментальна група (NA/STZ + ВМК + едаравон, 6 мг/кг/добу) (n = 6). Перше введення едаравону здійснювали через 30 хв після мікроін'єкції колагенази. Досліджуваний препарат вводили в/о протягом 10 днів. Ефективність препарату оцінювали в тестах умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) та «відкрите поле». Ступінь неврологічного дефіциту оцінювали за допомогою шкали mNSS. Статистичну значущість (p < 0,05) визначали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні.

Експериментально встановлено, що відтворення ЦД 2 типу не призводило до надмірних порушень умовно-рефлекторної активності та не спричинило розвиток неврологічного дефіциту. Водночас моделювання ВМК на тлі ЦД 2 типу характеризувалося проявами неврологічного дефіциту (p < 0,05) з найбільшою виразністю з першої по четверту добу спостережень. До того ж у цій групі тварин спостерігалось зменшення

тривалості латентного періоду (ЛП) у тесті УРПУ на 52,5 % ( $p < 0,05$ ) відносно інтактного контролю, а також статистично значиме пригнічення локомоторної та дослідницької діяльності у тесті «відкрите поле» порівняно з групою інтактних тварин. Слід зазначити, що едаравон статистично значимо зменшував прояви неврологічного дефіциту з першого [85,7 % ( $p < 0,05$ )] по четвертий [100 % ( $p < 0,05$ )] дні гострого ВМК. Також курсове введення едаравону було асоційоване зі зростанням показника ЛП у 2,1 разу ( $p < 0,05$ ) та числа тва-

рин з набутою навичкою ( $p < 0,05$ ). До того ж на фоні введення едаравону достовірно зростали показники локомоторно-дослідницької активності (у 2,7 разу кількість заглядань у нірки, у 3,8 разу – вертикальних підйомів і в 2,0 разу – перетнутих квадратів) відносно групи патологічного контролю 2.

Едаравон зменшує прояви неврологічного дефіциту та порушення умовно-рефлекторної діяльності в щурів з гострим внутрішньомозковим кроволином на тлі еквіваленту ЦД 2 типу, що свідчить про його нейропротективні властивості.

Гончар О. О., Клименко О. О., Маньковська І. М.

## **ХЕЛАТНА СПОЛУКА ГАМК ПОКРАЩУЄ АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ МІТОХОНДРІЙ МОЗКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПОКСІЇ**

*Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України, м. Київ*

У наш час постійно збільшується кількість і вірогідність розвитку патологічних станів, пов'язаних з нестачею кисню. Окисний стрес мітохондріального походження вважається одним із провідних патогенетичних механізмів тканинних пошкоджень при різних типах гіпоксії. Тому пошук препаратів з антигіпоксичною й антиоксидантною дією залишається актуальним.

*Мета дослідження* – вивчення впливу профілактичного введення мембратору на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз у мітохондріях мозку щурів за умов гострої гіпоксичної гіпоксії.

Мембратор® (ФАРКОС, Україна) є препаратом метаболічної дії, до скла-

ду якого входить хелатна сполука магнію глюконату з гамма-аміномасляною кислотою та вітаміном В6 (піридоксину гідрохлорид). Перевагою цього препарату серед існуючих з подібним складом є те, що хелатні сполуки мають природну структуру, завдяки чому вони біологічно активні та швидко засвоюються. Було показано, що профілактичне введення мембратору (7,16 мг/кг) щодня впродовж 7 днів зменшувало вміст вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів і перекису водню, підвищувало активність антирадикального ферменту Mn-супероксиддисмутази, що свідчить про послаблення окисних процесів за умов гострої тяжкої гіпоксичної гіпоксії. Це відбувалося



на тлі підвищення вмісту відновленого глутатіону, зростання активності антиперекисного ферменту глутатіонпероксидази та тенденції до зростання активності глутатіонредуктази в мітохондріях мозку тварин.

Таким чином, профілактичне введення мембратону мало коригуючий вплив на прооксидантні процеси, нор-

малізувало активність антиоксидантних ферментів і стан глутатіонової системи мітохондрій мозку щурів, що зменшувало вираженість окисного стресу, викликаного дією гострої гіпоксії. Мембратон показав себе як ефективний адаптоген для підвищення стійкості організму до вільнорадикальних процесів гіпоксичного генезу.

Деримедвідь Л. В.<sup>1</sup>, Бутко Я. О.<sup>1</sup>, Меленченко Н. О.<sup>2</sup>,  
Хмелевський М. О.<sup>3</sup>, Дроговоз С. М.<sup>4</sup>

## ІНДУКОВАНА ГЕПАРИНОМ ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ – МАЛОВІДОМА ПОБІЧНА РЕАКЦІЯ

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків

<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради  
«Обласний центр медичної статистики, здорового способу життя  
та інформаційно-аналітичної діяльності», м. Харків

<sup>3</sup>Департамент охорони здоров'я  
Харківської обласної військової адміністрації, м. Харків

<sup>4</sup>Державне підприємство «Державний експертний центр  
Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ

*Мета дослідження* – надати інформацію щодо небезпечної побічної реакції при застосуванні найвживанішого прямого антикоагулянту гепарину.

У дослідженні застосовано метод бібліосемантичного аналізу. Для проведення аналізу використовували дані наукової літератури з питань фармаконагляду та результати офіційної статистики ДП «Державний експертний центр МОЗ України».

Тромбози є найважливішим механізмом, який лежить в основі значної кількості серцево-судинних захворювань, хвороб ЦНС тощо. Одними з базових препаратів для лікування та профілактики тромбозів є антикоагулянти, зокрема гепарин. Однак не в усіх пацієнтів досягається однаковий ступінь користі

від антитромботичних засобів. Така відсутність клінічної ефективності може бути пов'язана зі значною варіабельністю відповідей на антитромботичне лікування в окремих осіб.

Як відомо, зменшення числа тромбоцитів у певної кількості пацієнтів виникає впродовж перших 2 днів після введення гепарину, проте кількість тромбоцитів нормалізується при продовженні терапії. Проте існує й інша, індукована гепарином тромбоцитопенія (ГТТ), яка є небезпечною для життя імуноопосередкованою побічною реакцією. ГТТ зазвичай виникає через 4–14 днів після застосування гепарину та має небезпечні для життя пацієнта та його кінцівок тромботичні ускладнення. Гени, які пов'язані з ГТТ і рівнями

тромбоцитарного PF4/гепарину, включають FCGR2A, TDAG8, HLA-DR та ін.

Патогенні антитіла до PF4/гепарину зв'язуються та активують клітинний FcγRIIA на тромбоцитах і моноцитах, сприяють розвитку гіперкоагуляції, що завершується небезпечним для життя тромбозом. Зараз визнано, що антитіла до PF4/гепарину зазвичай з'являються лише в певних пацієнтів із даним генетичним набором, що може сприяти виникненню небезпечного для життя ускладнення у вигляді тромбоцитопенії та тромбозу. ГІТ слід запідозрити, коли у хворого, який отримує гепарин, спостерігається зниження кількості тромбоцитів, особливо якщо падіння становить понад 50 % від вихідного рівня, навіть якщо найнижча кількість тромбоцитів залишається вище ніж  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ . Клінічно ГІТ може проявлятися ураженням шкіри в місцях введення гепарину або гострими системними реакціями (наприклад, ознобом, лихоманкою, задишкою, болем у грудях), відчуттям тривоги, надмірним потовиділенням, запамороченням та ін. Слід зазначити, що особливістю ГІТ є відсутність кровотеч; натомість найчастішим ускладненням є венозна тромбоемболія (наприклад, тромбоз глибоких вен, легенева емболія). Рідше може виникнути артеріальний тромбоз (наприклад, інфаркт міокарда). З цієї причини такий розлад іноді називають гепарин-індукованою тромбоцитопенією та тромбозом (ГІТТ). Серйозними ознаками ГІТ є зміни шкіри, які проявляються у вигляді синців або почорніння навколо місця ін'єкції гепарину, а також пальців рук, ніг і сосків, які можуть прогресувати до гангрени. Кінцівки особливо сприйнятливі до невеликих тромбів, які утворюються через ГІТ. Діагностика ГІТ базується на сукупності клінічних даних, характеристик тромбоцитопенії, генетичних

і лабораторних досліджень антитіл до PF4/гепарину.

Лікування ГІТ починається з припинення введення всіх препаратів гепарину (включаючи промивання гепарином внутрішньовенних катетерів). Проте ризик виникнення тромбозів залишається досить високим від 5–10 % на день у перші кілька днів, збільшуючись до 40–50 % протягом наступних кількох днів або тижнів. Пацієнту потрібно почати введення альтернативних антикоагулянтів (наприклад, фондапаринукс натрію, бівалірудину, данапароїду, аргатробану, є багато даних щодо ефективності за даної патології ривароксабану). Хворий повинен носити з собою відповідні документи щодо неможливості застосування гепарину. Також цим пацієнтам не можна застосовувати низькомолекулярні гепарини (НМГ) через сильну перехресну реакцію антитіл із комплексу LMWH-PF4. Варфарин не рекомендується на ранній стадії ГІТ, оскільки він може парадоксальним чином погіршити тромбоз і спричинити венозну гангрену кінцівок і некроз шкіри. Якщо пацієнт з ГІТ отримує кумарини, рекомендується введення вітаміну К для усунення ефектів кумаринів.

На основі бібліосемантичного аналізу можна зробити висновок, що ГІТ – вкрай небезпечний наслідок для організму людини. Слід інформувати лікарів щодо даної побічної реакції гепарину та за появи тромбозу на 4–14 добу терапії на фоні тромбоцитопенії або виникненні інших симптомів ГІТ потрібно переходити на альтернативні антикоагулянти. Пацієнта потрібно попередити про дану побічну реакцію препарату. Хворим, що потребують використання антикоагулянтів або антиагрегантів, у перспективі доцільно проводити фармакогенетичні дослідження для запобігання виникненню побічних реакцій.

Дуюн І. Ф. С.

## АНАЛІЗ ЛЕТКИХ СПОЛУК *ACHILLEA MICRANTHOIDES*

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя

За умов сучасного ритму життя та негативного впливу різних факторів середовища в організмі людини спостерігають накопичення пероксидів і посилення вільнорадикального окиснення. Доведено участь вільнорадикальних механізмів у патогенезі атеросклерозу та його тромбонекротичних наслідків. Тому актуальним сьогодні є пошук нових сполук, здатних пригнічувати вільнорадикальне окиснення на різних стадіях патологічного процесу. З урахуванням перспектив практичного використання особливо увагу привертають антиоксиданти. Беручи до уваги особливості сировини та високу біологічну активність летких сполук, доцільним є дослідження перспективних видів роду *Achillea L.* – деревію подового (*Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka), який значно поширений в Україні, має тривалий період вегетації та є перспективним для фармакогностичного вивчення.

*Мета дослідження* – вивчити леткі сполуки екстракту деревію подового трави (*Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka) і встановити їхній компонентний склад.

Як матеріал для дослідження обрали траву деревію подового (*Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka) з прилеглим листям. Сировину збирали на території Запорізької та Дніпропетровської областей протягом вегетаційного періоду (липень – жовтень). Ідентифікацію компонентів летких сполук здійснили методом тонкошарової хроматографії в рухомій фазі етилацетат-толуол (5 : 95). Витяги для хрома-

тографування готували за визначеною методикою: до 2 г подрібненої на порошок сировини додавали 25 мл етилацетату, струшували протягом 5 хв, фільтрували та випарювали до сухого залишку на водяному огрівнику. Одержаний залишок розчиняли в 0,5 мл толуолу. Після висушування на повітрі хроматограми обробляли 1 % етанольним розчином анісового альдегіду та нагрівали за температури 100–105 °C протягом 3–5 хв. Компоненти летких сполук проявлялись як смуги червоного, синього або фіолетового кольору. Етанольні екстракти готували методом дробної мацерації.

Дослідження летких сполук здійснювали методом газової хромато-мас-спектрометрії (ГХ/МС). Компонентний склад летких сполук аналізували на хроматографі Agilent Technology 7890 В з мас-спектрометричним детектором на мікрокапілярних колонках у запрограмованому режимі. Хроматографічна колонка – DB-5ms завдовжки 30 м x 250 мкм x 0,25 мкм. Швидкість газу-носія (гелію) – 1,3 мл/хв. Об'єм інжекції – 0,5 мкл. Поділ потоку – 1 : 5. Температура блока введення проб – 200 °C → 12 °C/с → 265 °C. Температура термостата – програмована, 70 °C (затримка 1 хв) → 10 °C/хв → 270 °C (затримка 4 хв). Загальний час хроматографування – 25 хв. Температура інтерфейсу ГХ/МС – 275 °C, джерела іонів – 230 °C, квадрупольного мас-аналізатора – 150 °C. Тип іонізації: ЕІ при енергії електронів 70 еВ. Діапазон масових чисел, що був сканований, 30–700 m/z. Для ідентифі-

кації компонентів проб використана бібліотека мас-спектрів NIST14.

Для ідентифікації компонентів летких сполук використали метод хроматографії на тонкому шарі за допомогою етилацетатних витягів із листя та суцвіть досліджуваного виду. Як рухомих фаз використали етилацетат-толуол у співвідношенні 5 : 95. Після хроматографування з використанням 1 % етанолового розчину анісового альдегіду визначили зони забарвлення червоного, синього або фіолетового кольорів (різних відтінків). Інтенсивність забарвлення цих зон свідчила про наявність сполук терпенової природи в екстрактах. Методом ГХ/МС визначено наявність 30 летких сполук у траві *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka, з них 26 ідентифіковано, що становило 86,76 % від загальної кількості. Виявили, що домінували такі компоненти, як тимол (45,08 %),  $\gamma$ -терпінен (7,8 %), р-цимен (7,69 %).

Згідно з відомостями фахової літератури, антиоксидантна активність притаманна цим біологічно активним сполукам. Враховуючи високу біологічну активність сполук, пропонуємо проводити стандартизацію саме за вмістом тимолу,  $\gamma$ -терпінену та цимену.

Таким чином, у результаті визначення частки кожної з ідентифікованих речовин у загальній сумі летких сполук встановлено: домінуючі леткі сполуки в етанольному екстракті трави *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka – тимол (45,08 %),  $\gamma$ -терпінен (7,8 %) та р-цимен (7,69 %). Ці сполуки пропонуємо використовувати як маркерні під час стандартизації.

Враховуючи наявність у летких сполук антиоксидантних властивостей (за даними літератури), важливим є подальше дослідження сировини *Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka з метою створення нових лікарських засобів.

Заводовський Д. О., Легедза О. В., Булгакова Н. В.

## БІОЕТИЧНО-ГУМАННА АЛЬТЕРНАТИВА ЕТОЛОГІЧНОМУ ТЕСТУВАННЮ В ДОСЛІДЖЕННІ НОЦИЦЕПЦІЇ ТА ВПЛИВІВ НА НЕЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України, м. Київ

*Мета дослідження* – вивчення можливості інструментальної фіксації ноцицептивного ефекту стандартної формалінової моделі, не задіюючи етологічне тестування, що викликає страждання тварин.

Експерименти проводили на щурах-самцях *Rattus norvegicus* лінії Wistar масою 250–270 г, лабораторні тварини під час експерименту перебу-

вали в глибокому хірургічному наркозі. Індукцію ноцицептивного подразнення проводили шляхом реалізації стандартної формалінової моделі болю – підшкірного введення 4 % розчину формаліну для першої групи 0,15 мл і 0,30 мл для другої. Дослідження виконували на сервокерованій електрофізіологічній дослідницькій установці відділу фізіології рухів Інституту

фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України за оригінальним протоколом. Потенціали в ділянці *S1 forelimb region* – представництва верхніх кінцівок соматосенсорної кори головного мозку викликали електростимуляцією *nervus medianus* поодиноким імпульсами тривалістю 2 мс. Викликані потенціали фіксувалися платиновим мікроелектродом у вигляді петлі діаметром 1 мм та надалі через підсилювач та АЦП фіксувалися за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення Spike2.

В експериментах у відповідь на поодинокий електричний стимуляційний імпульс фіксували відповіді у вигляді викликаних соматосенсорних потенціалів, що склалися стабільно з трьох піків. Загальна структура викликаних потенціалів не змінювалась у контролі та після введення формаліну. Слід зазначити, що незалежно від тривалості експериментів і фіксованих ефектів наявність піків відповіді та їхня полярність залишалась незмінною. Далі оцінювали зміни найбільшого з піків відповіді, зміни якого корелювали зі змінами амплітуди інших піків, але були значно більш вираженими і тому легшими для фіксації й оцінки, а тому більш перспективними з точки зору застосування для практичного медико-біологічного тестування поза науковими лабораторіями. Зміни викликаних соматосенсорних потенціалів після введення ноцицептивного агента виявляли дозозалежність. Так, після введення агента об'ємом 0,15 мл ефекти у вигляді зростання амплітуди викликаних потенціалів мали місце, але були менше вираженими й не перевищували 55,8 % відносно контрольного значення (до введення формаліну), водночас у разі об'єму 0,30 мл спостерігалось значне зростання амплітуди викликаних потенціалів,

яке через 60 хв після введення на 252,6 % перевищувало контрольне значення та на 60,9 і 91,2 % через 10 та 30 хв відповідно. Отримані в експериментах результати показали статистично значущі відмінності для факторів концентрації та часу. Результати парного міжгрупового порівняння (групи 0,15 і 0,30 мл) у межах фактору інтервалу демонструють статистично значуще зростання середнього значення пікового потенціалу для групи 0,30 мл відносно 0,15 мл для інтервалів часу після введення формаліну 10, 30 і 60 хв відповідно. Для контролю різниця між середніми значеннями була статистично не значущою. При внутрішньогруповому парному порівнянні (4 рівні фактору інтервалу) у межах фактору концентрації група 0,30 мл демонструє поступове статистично значуще зростання середніх значень для всіх інтервалів відносно контролю та один одного (по мірі збільшення інтервалу). У групі 0,15 мл середні для інтервалів 10, 30 і 60 хв значно більші відносно контролю, але відсутня тенденція до однозначного збільшення середніх значень по мірі збільшення інтервалу від 10 до 60 хв, різниця між ними не є статистично значущою. Загалом, наші дослідження, продовжуючи ряд досліджень, що демонструють інтерференцію соматосенсорної, моторної та ноцицептивної інформації, показують можливість інструментальної фіксації статистично значущого впливу на обробку інформації в первинній соматосенсорній корі щурів ноцицептивного подразнення на отримувану моторну інформацію, що надходить від периферійних нервів передніх кінцівок. Один з вищих центрів обробки ноцицептивної та сенсомоторної інформації, первинна соматосенсорна кора, як нами було показано, може бути місцем

інтерференції різномодальних впливів, що не мають ідентичної топологічної локації на периферії тіла. Загалом, впливи, що продемонстровані нами на наркотизованих щурах, співпадають з дослідженнями, проведеними методом ЕМГ на «неспаних людях» з вивчення ефектів м'язового болю.

Викликані потенціали *S1 forelimb region* – представництва верхніх кінцівок соматосенсорної кори головного мозку, демонструють чітку відповідь на больове подразнення за формальної моделі ноцицепції. Передача ноцицептивної інформації в головний мозок лабораторної тварини соматосенсорними шляхами дозволяє фіксувати ефекти на наркотизованій лабо-

раторній тварині, не задіюючи етологічне тестування, яке викликає страждання тварин і є сьогодні найпоширенішим методом виявлення ноцицептивних та анальгезивних впливів. Отже, використання методу соматосенсорних викликаних потенціалів замість етологічного тестування, що виключає страждання тварини, а це цілковито відповідає вимозі Директиви Європейського парламенту та Ради Європейського Союзу від 22 вересня 2010 року про захист тварин, що використовуються в наукових цілях, є перспективним вектором у загальному дизайні вивчення проблематики ноцицепції загалом і модулюючих впливів лікарських засобів.

Ziemiańska M., Radlicka A., Golda S., Zięba M., Piechota M., Szumiec Ł., Korostyński M., Rodriguez Parkitna J.

## SPATIAL TRANSCRIPTOME PROFILING: DRUG-INDUCED GENE EXPRESSION EFFECTS OF RISPERIDONE IN THE MOUSE BRAIN

*Maj Institute of Pharmacology of the Polish Academy of Sciences,  
Department of Molecular Neuropharmacology, Krakow, Poland*

Drug-induced gene expression studies provide insight into the mechanisms of drug action. Despite the well-established use of psychotropic drugs in psychiatry, the molecular mechanisms underlying their therapeutic effects often remain elusive. We investigate a spatial transcriptomic profile of risperidone, a first-line antipsychotic drug, to study the therapeutic mechanisms responsible for the alleviation of psychotic symptoms.

*The aim of the study* – to determine whether spatial transcriptomics is suitable for measuring region-specific drug-induced gene expression changes.

Adult C57BL/6N mice received risperidone (i.p., 0.5 mg/kg) or saline injection (n = 6 per group). Brains were harvested 2 h after drug administration, snap frozen, cryosectioned, and subjected to spatial molecular profiling. In the next step, we performed bioinformatic RNAseq data processing. A customized analysis workflow was developed that allowed for better alignment of reads to the reference mouse genome, verification of the strand location of the transcripts, and normalization within clusters. Statistical comparisons of expression

levels between clusters provided a spatially resolved picture of drug-induced genes.

The novel approach allowed us to map the RNAseq transcriptomic data from murine brain sections. Obtained structural gene expression patterns are consistent with mouse brain neuroanatomy. Subsequently, region-specific changes in the regulation of gene expression were found in 95 genes in a spatially discrete manner (Wilcoxon rank sum test  $p < 0.01$ ). Enrichment analysis of the risperidone-induced genes identified 18 of these genes are enriched in schizophrenia, some of which (e.g. *Phactr3*, *Smpd3*) were

previously identified in genome-wide associated studies in humans.

Spatial transcriptome profiling can reveal novel regionally discrete risperidone-induced transcriptional changes. We found that the subset of genes regulated by risperidone are also schizophrenia-related and reported in human genome-wide studies. Further investigation is needed to unravel how antipsychotic drug action mechanism is linked to pathological gene expression changes occurring in psychotic disorders.

This project was funded by the National Science Centre, Poland OPUS 2020/39/B/NZ7/01494

Кеда А. Р.<sup>1, 2</sup>, Добреля Н. В.<sup>2</sup>

## ГІПОКСИЧНА ЛЕГЕНЕВА ВАЗОКОНСТРИКЦІЯ: МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ВПЛИВУ

<sup>1</sup>Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини»  
Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут фармакології та токсикології»  
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Гіпоксична легенева вазоконстрикція (ГЛВ) – рефлекторне скорочення судин малого кола кровообігу при зниженні парціального тиску кисню в альвеолах є важливим адаптивним механізмом, який оптимізує оксигенацію крові за умов гіпоксії та забезпечує запобігання гіпоксемії. У літературі активно обговорюється зв'язок між ГЛВ і розвитком легеневої гіпертензії (ЛГ), небезпечним для життя станом.

*Мета дослідження* – аналіз та узагальнення даних наукової літератури щодо впливу лікарських засобів, які рекомендують для лікування ЛГ, на розвиток ГЛВ та оксигенацію артеріальної крові за умов гіпоксії.

Як препарати для специфічного лікування легеневої гіпертензії використовують антагоністи рецепторів ендотеліну (амбрисентан, босентан, мацисентан), аналоги простагліну (ілопрост і трепростиніл), інгібітори фосфодіестерази (силденафіл, тадалафіл), розчинні стимулятори гуанілатциклази (ріоцигуат) і блокатори кальцієвих каналів (дилтіазем, ніфедипін, верапаміл). Більшість з цих препаратів пригнічує підвищення артеріального тиску в легеневій артерії за умов гіпоксії та здатні збільшити кровотік у погано вентильованих або невентильованих ділянках легень. Застосування інгаляційних

форм лікарських засобів запобігає порушенню газообміну.

Необхідні подальші дослідження взаємозв'язку відповіді судин легеневого руслу на гіпоксію та ЛГ. Ефективне лікування ЛГ може потребувати засто-

сування препаратів, що посилюватимуть або пригнічуватимуть ГЛВ як адаптивну реакцію організму. Створення таких сучасних лікарських засобів зможе уповільнити темп прогресування захворювання та покращити виживання.

Kulyna S. A., Chebernina I. O.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF VONOPRAZAN AND OTHER DRUGS REGULATING GASTRIC SECRETION

State establishment "Lugansk State Medical University", Rivne

*The aim of the study* – to conduct a comparative characterization of the new drug vonoprazan for reducing gastric secretion with proton pump inhibitors (PPIs) used in treating hyperacidic conditions according to the literature sources of the PubMed database for the last 5 years.

Search and analysis of scientific sources of the PubMed database related to the research topic for the last 5 years.

Vonoprazan fumarate is an innovative oral drug developed by Takeda Pharmaceutical and Otsuka Pharmaceuticals for the treatment of gastric and duodenal ulcers, reflux esophagitis, and recurrent duodenal ulcers caused by low-dose aspirin and *Helicobacter pylori* infection. Vonoprazan belongs to the potassium-competitive blockers of hydrochloric acid secretion, which interact with the potassium-binding domain of the proton pump ( $H^+/K^+$ -ATPase). Vonoprazan inhibits the activity of  $H^+/K^+$ -ATPase reversibly and competitively with potassium, demonstrating an inhibitory activity that exceeds PPIs by approximately 350 times. Unlike PPIs, which are prodrugs and require activation in the body,

vonoprazan works immediately. It accumulates in the acidic compartments of the parietal cells of the stomach 10 times more than PPIs and achieves its full effect after the first dose. In contrast, PPIs require several doses to achieve maximum effectiveness. The duration of the impact of vonoprazan exceeds 24 hours, it is more stable in an acidic environment than PPIs, and provides a more significant and long-lasting increase in the pH of the gastric contents. Treatment with vonoprazan may be particularly beneficial in patients with PPI-resistant erosive esophagitis, where it is more than 60% superior to PPIs. Some antibiotics are unstable in an acidic environment, and therefore vonoprazan can directly affect their antibacterial effect. Most antibiotics work best on bacteria that are actively multiplying, and *H. pylori* thrives best in low acidity. Thus, the bioavailability of prescribed antibacterial drugs increases. Despite the advantages of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vonoprazan, the development of most potassium-competitive blockers has been stopped due to safety concerns (in particular, cases of hepatotoxicity) or



because they have not demonstrated significant superiority over traditional PPIs in clinical trials.

Researches of this group of drugs continues to reduce the number of side

effects and improve the safety profile. This will make it possible to expand the therapeutic possibilities of treating hyperacidic conditions and the choice of drugs for each patient.

Макевич Н. В.

## ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ НАСТОЯНКИ РУТИ САДОВОЇ *RUTA GRAVEOLENS L.* ЩОДО КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

*Мета дослідження* – вивчити протимікробну активність настоянки рути садової (РС) *Ruta graveolens L.* щодо клінічних штамів мікроорганізмів.

У дослідженні використано настоянку РС на 96 % етанолі (у співвідношенні 1 : 5, без упарювання). Вивчення протимікробної активності проводили на 100 клінічних штамів мікроорганізмів. Ідентифікацію штамів проводили на основі морфологічних і культуральних властивостей (згідно з рекомендаціями 9-го видання «Визначника бактерій Берджі») і за допомогою біохімічних тестів «STAPHY test 16», «STREPTO test 16» «ENTERO test 24», «NEFERMENT test 24», «ANAERO test 23», «CANDIDA test 21» (Lachema, Чехія). Мінімальні пригнічуючі концентрації (МПК) настоянки визначали методом дворазових серійних розведень у бульйоні Мюллера-Хінтона для стафілококів та ентеробактерій, у рідкому поживному середовищі YPD для грибів роду *Candida* та в серцево-мозковому бульйоні для стрептококів і пропіонібактерій. Ріст культур оцінювали за допомогою спектрофотометра Synergy™HTX S1LFTA (BioTek Instr., Inc., США), після 24–48 год інкубації

при 37 °С за зміною оптичної щільності середовища на довжині хвилі 495 нм. Найбільше розведення препарату, за якого спостерігалась повна відсутність росту культур, приймали за МПК. Для статистичної обробки результатів використовували програми Gene5 та Microsoft Office Excel 2011.

Досліджувані штами були ідентифіковані наступним чином: 68 – *Staphylococcus spp.*, 4 – *Streptococcus spp.*, 2 – *K. pneumoniae*, 2 – *P. aeruginosa*, 2 – *E. faecalis*, 7 – *E. coli*, 2 – *Acinetobacter spp.* 1 – *Citrobacter spp.*, 7 – *Candida spp.*, 5 – *Propionibacterium acnes*. Методом дворазових серійних розведень встановлено, що МПК настоянки РС щодо клінічних штамів мікроорганізмів становила 1 : 20 у 16 % штамів і > 1 : 20 у решти. Значення ефективних протимікробних концентрацій настоянки для кожного штаму визначали з урахуванням сухого залишку, одержаного після випарювання 1,0 мл зразка за кімнатної температури. Найбільшу чутливість до настоянки РС виявили штами грибів роду *Candida*, МПК настоянки для яких становила 600,0 мкг/мл, що відповідає помірній протимікробній

активності. Щодо грамнегативних бактерій, то настоянка проявила низьку протимікробну дію (МПК > 1500,0 мкг/мл), що може бути зумовлено їхньою високою резистентністю. Помірну протимікробну активність настоянка проявила щодо 11,76 % штамів стафілококів і 20,0 % ізолятів *P. acnes*. Дані мікроорганізми є основними етіологічними чинниками розвитку гнійничкових захворювань шкіри, й отримані результати вказу-

ють на те, що біологічно активні речовини РС можуть стати основою для створення нових лікарських засобів з протимікробною активністю для місцевого лікування шкірних захворювань.

Настоянка РС виявила більшу ефективність щодо грампозитивних бактерій, ніж до грамнегативних. Настоянка РС має помірну протимікробну дію щодо штамів грибів роду *Candida* та слабку активність проти решти клінічних ізолятів.

Мальований П. К., Мельник А. В.

## **ВПЛИВ ЦИТИКОЛІНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З МОДУЛЯТОРАМИ ОБМІНУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ НА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ УРАЖЕННЯ МОЗКУ ЩУРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця*

*Мета дослідження* – оцінити вплив цитиколіну та його комбінації з модуляторами обміну гідроген сульфід (H<sub>2</sub>S) на показники нейрозапалення, нейрцитолізу та нейрогліопроліферації за експериментального ішемічного інсульту.

Експериментальні дослідження проведені на 50 білих нелінійних щурах-самцях. Тварини відповідно до мети дослідження були поділені на 5 груп. 1 група – псевдооперовані тварини, яким проведено розріз шкіри по білій ліній шиї, виділено сонні артерії без перев'язки, а через 30 хв тваринам введено 0,9 % розчин натрій хлориду (з розрахунку 2 мл/кг, інтраперитонеально, 1 раз/добу, 7 діб). У 2, 3, 4 і 5 групах тварин моде-

лювали гостре порушення мозкового кровообігу шляхом перев'язки обох сонних артерій до місця їхньої біфуркації на зовнішні та внутрішні гілки, а далі через 30 хв вводили 0,9 % розчин натрій хлориду (з розрахунку 2 мл/кг, інтраперитонеально, 1 раз/добу, 7 діб). Щурам 3, 4 та 5 груп з метою фармакотерапії вводили нейрцитопротектор цитиколін протягом 7 діб (250 мг/кг, інтраперитонеально, 1 раз/добу). Щурам 4 групи поряд з цитиколіном вводили донор H<sub>2</sub>S – натрій гідрогенсульфід (NaHS) (3 мг/кг, 1 раз/добу, інтраперитонеально, 7 діб). Щурам 5 групи поряд з цитиколіном застосовували інгібітор основного H<sub>2</sub>S-синтезуючого ензиму цистатіонін-β-синтази – амінооксіацетат

(15 мг/кг, 1 раз/добу, інтраперитонеально, 7 діб).

У сироватці крові методом імуноферментного аналізу визначали наступні біохімічні параметри: вміст нейронспецифічної енолази (NSE, маркер нейроцитолізу), рівень білка S 100 (маркер нейрогліопроліферації) та вміст IL-6 (маркер запалення).

Встановлено, що експериментальний ішемічний інсульт у щурів супроводжується розвитком нейроцитолізу, активацією нейрогліопроліферативних процесів та індукцією запальної реакції, про що доказово свідчить вірогідне зростання сироваткових рівнів NSE, білка S 100 та IL-6 відповідно в 6,2, 11,8 та 3,1 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою псевдооперованих тварин.

Застосування цитиколіну за ішемічного інсульту зменшує виразність цитолізу нейронів, нейрогліопроліферації та запалення, доказом чого є вірогідне зниження вмісту в сироватці крові NSE, білка S 100 та IL-6 на

35–50 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою нелікованих тварин.

Введення амінооксипропіонату зменшує цитопротекторну дію цитиколіну за експериментального ішемічного інсульту: сироваткові рівні NSE, білка S 100 та IL-6 були на 18–30 % ( $p < 0,05$ ) меншими, ніж у тварин з ішемічним інсультом, які не отримували лікування.

Застосування NaHS потенціює нейропротекторні властивості цитиколіну: сироватковий вміст NSE, білка S 100 та IL-6 були на 48–70 % ( $p < 0,05$ ) меншими, ніж у тварин з ішемічним інсультом, які не отримували лікування.

Проведені дослідження показали, що  $H_2S$ -сигнальна система є однією з молекулярних мішеней, яка інтегрована в механізми ураження мозку та нейроцитопротекції за експериментального ішемічного інсульту в щурів.

Застосування донора  $H_2S$  значно потенціює нейроцитопротекторні властивості цитиколіну, тоді як введення інгібітора його синтезу виявляє протилежну дію.

Матяш О. Р., Волощук Н. І.

## МЕТАБОЛІЗМ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В СЕРЦІ ЩУРІВ ЗА АЛКОГОЛЬНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця

*Мета дослідження* – оцінити вміст гідроген сульфід (H<sub>2</sub>S), активність H<sub>2</sub>S-синтезуючих ензимів і швидкість утилізації H<sub>2</sub>S за алкогольної кардіоміопатії та на тлі застосування модуляторів обміну H<sub>2</sub>S.

Експериментальні дослідження проведені на 40 білих нелінійних щурах-самцях. Алкогольну кардіоміопатію моделювали шляхом інтрагастрального введення 20 % водного

розчину етанолу (8 г/кг, 1 раз/добу, 90 діб). Після припинення алкоголізації щурам вводили модулятори обміну H<sub>2</sub>S протягом 2 тижнів: 1) донор H<sub>2</sub>S натрій гідрогенсульфід (NaHS) (3 мг/кг, 1 раз/добу інтраперитонеально); 2) інгібітор синтезу H<sub>2</sub>S пропаргілгліцин (50 мг/кг, 1 раз/добу, інтраперитонеально).

У пост'ядерному супернатанті гомогенату серця спектрофотометрично-

ми методами визначали параметри метаболізму  $H_2S$ : ендogenous вміст  $H_2S$ , активність  $H_2S$ -синтезуючих ензимів (цистатіонін- $\gamma$ -ліази – ЦГЛ, цистатіонін- $\beta$ -синтази – ЦБС, цистеїнамінотрансферази, супряженої з 3-меркаптопіруватсульфуртрансферазою – ЦАТ/3-МСТ), а також швидкість утилізації  $H_2S$ .

Встановлено, що алкогольна кардіоміопатія супроводжується пертурбаціями метаболізму  $H_2S$  в серці щурів: реєструється вірогідне зменшення вмісту  $H_2S$  на 36 % ( $p < 0,05$ ), достовірне зниження активності  $H_2S$ -синтезуючих ензимів ЦГЛ та ЦБС на 24–29 % ( $p < 0,05$ ), при незмінній активності ЦАТ/3-МСТ, а також достовірне зростання загальної швидкості утилізації  $H_2S$  на 48 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою тварин.

Введення пропаргілгліцину поглиблює депримуєчий вплив алкогольної кардіоміопатії на метаболізм  $H_2S$  в серці щурів: відмічається достовірне зменшення вмісту  $H_2S$  на 48 % ( $p < 0,05$ ), зниження активності  $H_2S$ -синтезуючих ензимів ЦГЛ та ЦБС на 40–47 % ( $p < 0,05$ ) та вірогідне

зростання загальної швидкості утилізації  $H_2S$  на 61 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою нелікованих тварин.

Застосування NaHS зменшує ініційовані тривалою алкоголізацією зміни метаболізму  $H_2S$  в серці щурів. За цих умов достовірно зростає вміст  $H_2S$  на 31 % ( $p < 0,05$ ), активність  $H_2S$ -синтезуючих ензимів ЦГЛ та ЦБС на 20–22 % ( $p < 0,05$ ) та вірогідно зменшується загальна швидкість утилізації  $H_2S$  на 37 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з нелікованими тваринами.

Проведені дослідження засвідчили, що система  $H_2S$  є важливою метаболічною ланкою, через яку реалізується кардіотоксична дія тривалої алкоголізації. Використання донорів  $H_2S$  є перспективним напрямом кардіопротекції за цих умов.

Алкогольна кардіоміопатія викликає формування дефіциту  $H_2S$  в серці на тлі зменшення активності  $H_2S$ -синтезуючих ензимів і посилення швидкості окисної деградації  $H_2S$ . За цих умов використання пропаргілгліцину поглиблює порушення метаболізму  $H_2S$  в серці, тоді як уведення NaHS спричиняє нормалізацію обміну  $H_2S$ .

Мельничук С. П., Заморський І. І.

## НЕФРОПРОТЕКТОРНІ ЕФЕКТИ АНТИГІПОКСАНТУ МЕКСИДОЛУ В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Гіпоксія як типовий патологічний процес може зумовлювати та обтяжувати перебіг багатьох захворювань, зокрема нирок.

*Мета дослідження* – вивчення впливу антигіпоксantu й антиоксидantu мексидолу на функції нирок і процеси пероксидації ліпідів, білків

та активність антиоксидантних ферментів у тканині нирок щурів в умовах хронічної гіпобаричної гіпоксії.

Досліди проводили на білих лабораторних щурах-самцях репродуктивного віку середньою масою 140–180 г. Тварин, попередньо відібраних як середньостійких до гіпоксії,

розділили на 3 групи: 1 групу склали інтактні тварини, тварин 2 групи піддавали впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії в барокамері шляхом імітації підйому щурів на висоту 4000 м над рівнем моря зі швидкістю 24 км/год. На цьому рівні тварин утримували 2 год щоденно протягом 2 тижнів. Тваринам 3 групи через 30 хв після останнього сеансу гіпоксії одноразово внутрішньоочеревинно вводили мексидол у дозі 100 мг/кг. Функції нирок оцінювали в умовах водного навантаження (2 % від маси тіла) за показниками швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), ступеня протеїнурії, креатинінемії, екскреції іонів натрію, аміаку та титрованих кислот. Стан пероксидації ліпідів і білків у тканині нирок щурів вивчали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) та продуктів окисної модифікації білків (ОМБ), а стан антиоксидантної системи – за

активністю глутатіонпероксидази (ГП) і каталази (КТ).

Застосування мексидолу при хронічній гіпоксії призвело до збільшення ШКФ, зниження ступеня креатинінемії, зменшення екскреції іонів натрію з сечею практично до контрольних величин порівняно з тваринами, які зазнавали впливу гіпоксії. За введення мексидолу виникало зниження вмісту МДА та продуктів ОМБ у тканині нирок щурів порівняно з тваринами, які зазнавали впливу гіпоксії. Водночас зростала активність ГП і КТ в тканині нирок.

Таким чином, в умовах хронічної гіпоксії препарат мексидол виявляє виражені нефропротекторні властивості: суттєво покращує функціональний стан нирок, зменшує активність вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, а також підвищує активність системи антиоксидантного захисту в тканині нирок щурів.

Мунько М. А., Карацуба Т. А.

## **МЕТАСТАТИЧНА АКТИВНІСТЬ КАРЦИНОМИ ЛЕГЕНЬ ЛЬЮЇС ЗА ВПЛИВУ АНТИКОАГУЛЯНТІВ ПРЯМОЇ ДІЇ НА ТРОМБОЦИТАРНИЙ ГЕМОСТАЗ І КОАГУЛЯЦІЙНУ АКТИВНІСТЬ КРОВІ**

*Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України», м. Київ*

Злоякісні новоутворення – одна з найважливіших медико-біологічних і соціально-економічних проблем у всьому світі та в Україні. Захворюваність і смертність від злоякісних новоутворень постійно зростають у зв'язку з нестабільною, несприятливою економічною ситуацією та значним старінням населення. Фатальність онкологічного захворювання

найчастіше зумовлена метастазуванням злоякісного новоутворення. Здатність до інвазії злоякісної пухлини, процес при якому пухлинні клітини або їхні емболи віддаляються від первинної пухлини й проникають у навколишні тканини. Інвазія є першим етапом складного інвазивно-метастатичного каскаду, що призводить надалі до метастазування. Гіперакти-

вація системи гемостазу та прогресування й агресивність злоякісної пухлини – взаємопов'язані процеси. Тому розробка нових терапевтичних агентів, спрямованих на можливі тромбоцитарні мішені, та пошук нових властивостей доступних препаратів супроводу є перспективним напрямом протипухлинної терапії. Результати сучасних клінічних досліджень доводять, що застосування антикоагулянтів розширює можливість протипухлинної терапії, підвищує якість життя онкохворого та покращує прогноз перебігу хвороби. Проте багато аспектів залишається не вивченими, та пошук нових мішеней щодо запобігання метастазуванню є досі актуальним. У дослідженні ми порівняли вплив антикоагулянтів прямої дії – нефракціонованого гепарину (НФГ) та низькомолекулярного гепарину (НМГ) на метастатичну активність карциноми легень Льюїс (LL).

*Мета дослідження* – вивчити вплив антикоагулянтів прямої дії – НФГ (сулодексиду) та НМГ (еноксапарину) на метастатичну активність карциноми LL, порушення коагуляційної активності крові та тромбоцитарного гемостазу.

Антиметастатичні властивості сулодексиду вивчали на моделі спонтанно метастазуючої карциноми LL у мишей лінії C<sub>57</sub>BL/6, яких було розподілено на 3 групи по 7 тварин у кожній: 1 групі – контроль (без пухлини) та 2 групі (з перевитою карциномою LL) вводили 0,9 % NaCl, 0,05 мл/ 20 г маси тіла; 3 групі (з перевитою карциномою LL) вводили сулодексид у дозі 2,0 мг/кг. Карциному LL перевивали в концентрації  $3 \cdot 10^5$  клітин у 0,3 мл фізіологічного розчину внутрішньом'язово в праву гомілку мишей лінії C<sub>57</sub>BL/6. Лікування тварин починали на 5 добу після перевивки клітин карци-

номи LL. Сулодексид вводили в дозі 2,0 мг/кг внутрішньом'язово протягом 20 днів. До початку перевивки клітин LL у всіх експериментальних мишей було визначено час зсідання крові за Моравіцем. Процедуру проводили також на 14 та 28 день дослідження, що дало змогу оцінити вплив карциноми LL, карциноми LL + сулодексиду на коагуляційну активність крові дослідних мишей. На 28 день дослідження тварин знеживлювали, визначали гематологічні параметри, вилучали легені для підрахунку метастазів і селезінку для подальшого аналізу.

За попередніми дослідженнями були отримані дані щодо впливу антикоагулянту прямої дії еноксапарину в дозі 10,0 мг/кг на метастатичну активність карциноми LL. Порівняльний аналіз отриманих даних виявив значне зниження метастатичної активності карциноми легень LL за умов введення антикоагулянтів прямої дії: у разі застосування сулодексиду утворення метастазів у легенях мишей гальмувалось на 63,79 %, а їхній об'єм – на 96,91 %, еноксапарину – відповідно на 60,88 % та 96,88 %.

На тлі метастазуючого пухлинного росту карциноми LL у мишей лінії C<sub>57</sub>BL/6 розвивається гіперкоагуляційний стан I стадії ДВЗ-синдрому, який характеризується суттєвим зниженням часу зсідання крові, спленомегалією, яка є наслідком посиленої секвертації тромбоцитів та збільшення їхнього селезінкового пулу, що викликає тромбоцитопенію.

Терапія сулодексидом у дозі 2,0 мг/кг та еноксапарином у дозі 10,0 мг/кг супроводжувалась тенденційним підвищенням кількості тромбоцитів у крові дослідних мишей на тлі метастазуючого пухлинного росту.

За результатами дослідження встановлено, що антикоагулянти прямої

дії, сулодексид та еноксапарин, достовірно не впливають на розмір первинної пухлини, але значно зменшують кількість та об'єм метастазів. За впливом на тромбоцитарну ланку гемостазу, антикоагулянти прямої дії показали тенденційне підвищен-

ня рівня тромбоцитів, достовірні зміни в інших показниках були відсутні. Отримані дані свідчать про доцільність подальших поглиблених досліджень механізму антиметастатичних ефектів антикоагулянтів прямої дії.

Оглобліна М. В.

## ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ 4-((5-(ДЕЦИЛТІО)-4-МЕТИЛ-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ- 3-ІЛ)МЕТИЛ)МОРФОЛІНУ *IN SILICO* МЕТОДАМИ

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв

Процес створення нових оригінальних ліків тривалий і багаторівневий. Він охоплює знання різних напрямів фармацевтичної науки, досвід науковців різних галузей знань. Особлива роль у цьому процесі належить синтетичній органічній хімії, яка в сучасних умовах перетворилась на найпотужнішу та найперспективнішу складову цього процесу. На окрему увагу заслуговує гетероциклічна система 1,2,4-тріазолу, похідні якої відомі як біологічно активні сполуки, деякі з них проявляють властивості антикорозійних засобів, пластифікаторів пластмас, регуляторів росту рослин тощо. Добре відомо, що похідні 1,2,4-тріазолу є малотоксичними сполуками, властивості яких залежать від наявності різних функціональних замісників. Хімічна модифікація 1,2,4-тріазолу за рахунок додавання до її структури різних фрагментів є необхідною задля розширення арсеналу нових перспективних молекул. Також, на нашу думку, інноваційним і сучасним є використання інструментів комп'ютерного моделювання та про-

гнозу на шляху дослідження властивостей похідних 1,2,4-тріазолу. У 2022 році на ветеринарному ринку лікарських препаратів України з'явився «Ветмікодерм» – оригінальний вітчизняний ветеринарний препарат у вигляді 10 % лініменту (РП № АВ-09522-01-21 від 14.02.2022). Діюча речовина препарату належить до похідних 1,2,4-тріазолу – (4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-метил)морфолін). Протигрибкова дія «Ветмікодерму» обумовлена порушенням цілісності мембрани клітини гриба, діюча речовина порушує синтез ергостеролу – основного структурного компонента клітинної мембрани грибів. Цей ефект пов'язаний з інгібуванням цитохром Р450-залежних ферментів, зокрема 14- $\alpha$ -деметилази (стерол-14-деметилази), що каталізує реакцію перетворення ланостерола в ергостерол і призводить до порушення синтезу ергостеролу клітинної мембрани грибів.

*Мета дослідження* – вивчити властивості 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-метил)морфоліну,

використовуючи молекулярні дескриптори та *in silico* дослідження.

Структуру 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)морфоліну намальовано та переведено у форматі SMILES за допомогою MarvinSketch, яка є у вільному доступі, конкатеновану підмножину ePharmaLib, що представляє різні білкові мішені, було отримано через базу даних Zenodo. Структуру ліганду 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)морфоліну перетворено у формат SDF за допомогою OpenBabel. Ліганд додатково піддавали мінімізації енергії за допомогою Chimera. Рентгенівські кристалічні структури білків зі спільно кристалізованими лігандами були отримані з Protein Data Bank (PDB). Для підготовки структури білка було видалено співкристалізовані молекули ліганду та води, а також додано полярні атоми водню й об'єднані заряди атомів Колмана. Для виконання дослідження стикування білка та лігандів та їхньої конвертації в формат *pdbqt* використовувався пагін DockingPie Vina в PyMOL.

Поліфармакологічне профілювання біоактивної сполуки з використанням 15148 фармакофорів згенерувало колекцію в 1954 вихідних файлів, з яких було відібрано 14 найкращих моделей, чий показник збігу (індекс Тверського) перевищував значення 0.900 і відповідав імовірності > 90 %. Міра TANIMOTO використовується для порівняння бітових векторів і широко використовується для оцінки подібності між фармакофорами. З іншого боку, міра TVERSKY\_DB використовується для ідентифікації сполук у базі даних, які мають фармакофор, що є підмножиною еталонного фармакофора. За результатами прогнозування можна виділити 5 біомішеней, які відпові-

дають за специфічні молекулярні функції та біологічні процеси в організмах бактерій: тіамін фосфат синтаза (PDB: 1G6C) *Bacillus subtilis*, інгібування якої спричиняє порушення балансу вітаміну B1; біотин карбоксилаза (PDB: 2W6O) організму *Escherichia coli*, яка каталізує перший відповідний крок біосинтезу жирних кислот; фотосинтетичний реакційний центр (PDB: 3G7F) *Blastochloris viridis*, що здійснює світловий транспорт електронів крізь фотосинтетичну мембрану; кетостероїдна ізомераза (PDB: 3OWU) *Pseudomonas putida*; еноїл редуктаза (PDB: 4TZT) бактерії *Mycobacterium Tuberculosis*, яка бере участь у циклі елонгації мікобактеріальних жирних кислот і є ефективною мішенню антимікробної дії.

На підставі профілів зв'язування, які спостерігаються для вибраних комплексів з активними центрами тимідин кінази (4IVR), фосфат синтази (1G6C), біотин карбоксилази (2W6O), можна зробити висновок, що біоактивний ліганд вірогідно може проявляти антибактеральну та противірусну дію через інгібування молекулярних і біологічних процесів патогенних організмів. Обрані цільові мішені мали прийнятні режими зв'язування з 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метил) морфоліном, не утворювали небажаних контактів і взаємодіяли з деякими критично важливими амінокислотними залишками, що дає підстави використовувати їх згодом у віртуальному скринінгу, комп'ютерному моделюванні та більш поглиблених *in vitro* та *in vivo* дослідженнях. Результати мультитаргетного аналізу можуть сприяти подальшій розробці нових протимікробних препаратів, що мають потенціал бути ефективними проти різних видів інфекційних агентів.



Осінцев В. Д., Парченко В. В.

# ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 3-((5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4-ФЕНІЛ-4H-1,2,4- ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)ПРОПАНОВОЇ КИСЛОТИ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя

Добре відомо, що похідні 1,2,4-тріазолу використовуються як біологічно активні сполуки, проявляючи різні види активності. Сьогодні накопичилось достатньо інформації про хімічні, біологічні, фармакологічні особливості похідних 1,2,4-тріазолу. Окремо слід відзначити протимікробні та протигрибкові властивості 1,2,4-тріазолу у зв'язку з тим, що ця проблема, незважаючи на достатню кількість ліків, залишається актуальною. Конденсовані гетероциклічні системи з 1,2,4-тріазоловим каркасом викликають великий інтерес дослідників у галузі гетероциклічної та медичної хімії через широкій спектр їхньої біологічної активності. Зазначені похідні розглядаються як потужні фунгіцидні, протимікробні, аналгетичні, бронхолітичні, антиоксидантні, протизапальні агенти.

Беручи за основу цю особливість похідних 1,2,4-тріазолу, нами зроблена вдала спроба поєднання фрагменту 1,2,4-тріазол-3-тіолу, фурану, залишків пропанової кислоти. Таким чином, як об'єкти дослідження було обрано ряд 3-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропанової кислоти та деякі солі на її основі.

*Мета дослідження* – вивчити деякі синтетичні особливості нових похідних 3-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропанової кислоти, їхні фізико-хімічні властивості.

Як вихідну сполуку для проведення синтетичних випробувань серед похідних 3-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропанової кислоти

нами було синтезовано відповідний тіол. Подальші перетворення стосувались вихідної сполуки. Добре відомо, що алкілювання 5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу різними алкілюючими агентами відбувається за атомом сульфуру з утворенням відповідних тіопохідних. Тому для подальших перетворень обрано 3-бромпропіонову кислоту як типовий фармакофор багатьох відомих біологічно активних сполук. Реакцію проводили за загальновідомою методикою в середовищі етанолу, було отримано відповідну кислоту. Наступним етапом дослідження було проведення солеутворення відповідної 3-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропанової кислоти з органічними та неорганічними основами. При проведенні цієї реакції було використано загальновідомий метод. Реакцію проводили в середовищі ізопропанолу. З високими виходами отримано низку нових солей.

В ІЧ-спектрі синтезованої кислоти наявні смуги поглинання  $\text{C-S}$  груп за  $775\text{--}672\text{ см}^{-1}$ , а також симетричні й асиметричні смуги поглинання карбоксильної групи за  $3443$  і  $1785\text{ см}^{-1}$ . ІЧ-спектри солей також містять смуги поглинання, які характерні для солей карбонових кислот, що містять  $\text{-COO-}$  групи в межах  $1651\text{ см}^{-1}$  відповідно, а також ароматичні цикли в їхній структурі та смуги поглинання  $\text{-N-H-}$  (1,2,4-тріазола) групи при  $3466\text{ см}^{-1}$ . Загальний аналіз  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів синтезованих сполук надає наступні висновки: наявні характерні для

NH-протону 1,2,4-тріазолу синглет при 11,64 м. ч. Резонанс ароматичного ядра фурану у вигляді дуплетів у діапазоні 6,81–7,77 м. ч. Сигнали протонів пропанової кислоти проявляються у вигляді двох триплетів 3,26 і 3,55 м. ч., що дозволяє однозначно говорити про проходження реакції по тій групі. Сигнали протонів метиленових груп  $N(CH_2)_2$  і  $O(CH_2)_2$  морфолінового фрагмента при 3,94–4,01 і 4.08 м. ч., що утворюють дві чотириспінові системи типу AA'XX', сильно

розширені, що може бути викликано близькістю значень  $\delta_H$  однойменних груп, а також інверсією циклу. Отже, аналіз  $^1H$  ЯМР-спектрів дозволяє зробити висновок про хімічну структуру та склад синтезованих сполук.

Нами вперше синтезовано серію нових солей 3-((5-(фуран-2-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)пропанової кислоти. Доведено найоптимальніші умови перебігу реакцій алкілування та солетворення для даних сполук з урахуванням особливості їхньої будови.

Пилипенко Д. М.

## ДОСЛІДЖЕННЯ СИНЕРГІЗМУ ЛІПОСОМАЛЬНИХ АНТИОКСИДАНТІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В КАРДІОЛОГІЇ

*Державний біотехнологічний університет, м. Харків*

Процеси перекисного окиснення ліпідів спостерігаються при багатьох кардіологічних захворюваннях, що свідчить про зниження активності системи антиоксидантного захисту організму. Антиоксидантна терапія активно вивчається в кардіології та вимагає розробки нових ефективних фармацевтичних форм антиоксидантів. Створення наноформ лікарських засобів, наприклад, включення їх у ліпосомальні наночастинки, є перспективним напрямом, оскільки дає можливість підвищити біодоступність та ефективність, створити ін'єкційну форму гідрофобних сполук, що дозволяє розширити спектр їхнього застосування.

*Мета дослідження* – вивчити синергізм пар антиоксидантів кверцетин/куркумін і кверцетин/убіхінон у ліпосомальній формі на моде-

лі оксидативного стресу за ішемічної хвороби серця щурів.

Ліпосомальні форми антиоксидантів отримували методом гідратації ліпідної плівки з наступною гомогенізацією та ліофілізацією. Модель ішемічної хвороби серця створювали підшкірним введенням розчину адреналіну та гідрокортизону ацетату. Комплексні ліпосомальні препарати порівнювали з монопрепаратами в ліпосомальній формі після внутрішньовенного введення в дозі 10 мг/кг протягом 5 днів. Оцінювали ефективність зниження маркерів окисного стресу в сироватці крові та серцевому м'язі: загальну антиоксидантну активність, рівень малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК), продуктів перекисного окиснення білка (ПБ) та сульфгідрильних груп, АТФ, а також активність

антиоксидантних ферментів – супер-оксидисмутази та каталази.

Про розвиток оксидативного стресу в дослідних щурів свідчило підвищення рівня маркерів: МДА (на 180 %), ДК (на 73 %), ПБ (на 164 %) та зниження рівня загальної антиоксидантної активності (на 40 %), SH-груп (на 45 %), АТФ (на 51 %) порівняно з інтактними тваринами ( $p < 0,01$ ). При вивченні ефективності монопрепаратів кверцетину, куркуміну та убіхінону в ліпосомальних формах було показано, що антиоксиданти виявляли різний вплив на досліджувані біохімічні маркери. Так, найефективніше рівень МДА і ДК знижувався в групах щурів, які отримували кверцетин (на 56 і 33 % відповідно) і убіхінон (на 45 і 33 % відповідно), тоді як застосування куркуміну зменшувало рівні цих маркерів на 30 і 13 % відповідно ( $p < 0,001$ ). Збільшення вмісту SH-груп спостерігалось в групах куркуміну та убіхінону, тоді як використання кверцетину в цьому випадку не було ефективним. Проте використання кверцетину дозволило знизити ПБ до рівня інтактних тварин. Усі ліпосомальні препарати під-

вищували рівень загальної антиоксидантної активності й активували ферменти антиоксидантної системи. Однак здебільшого монопрепарати не призвели до нормалізації досліджуваних біохімічних маркерів до рівня інтактного контролю, на відміну від комплексних препаратів, які нормалізували рівні МДА, ДК, ПБ, загальної антиоксидантної активності та були більш ефективними щодо інших показників порівняно з монопрепаратами.

Досліджувані сполуки мали різні механізми антиоксидантної активності, впливаючи на різні ланки процесу перекисного окиснення ліпідів, проте лише комплексні препарати призводили до нормалізації рівня маркерів окисного стресу практично до рівня інтактного контролю, значно перевищуючи ефективність монопрепаратів. Інкапсуляція гідрофобних активних фармакологічних інгредієнтів у ліпосомальні наночастинки дозволяє не тільки створити ін'єкційні лікарські форми з покращеною біодоступністю, але й підвищити ефективність лікування за рахунок синергізму кількох антиоксидантів.

Подкапаєва В. Г., Александрова О. І.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ФЛАВОНОЇДІВ В ЕКСТРАКТАХ З М'ЯКОТІ, ШКІРКИ ТА НАСІННЯ *AVOCADO HUSS*

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, м. Одеса

*Мета дослідження* – вивчити вміст флавоноїдів в екстрактах з різних частин плоду авокадо сорту Huss.

Для отримання екстрактів використовували попередньо подрібнену сировину плоду авокадо: м'якоть, насіння та кожуру. Як екстрагент

використовували 70 % етанол, співвідношення сировини до екстрагенту складало 1 до 10. Екстракти отримували методом мацерації протягом тижня в щільно закупорених скляних флаконах у темному місці за кімнатної температури. Готові екстракти фільтрували спочатку крізь шари вати, а потім крізь паперовий фільтр для отримання прозорих витягів.

З метою перерахунку кількості флавоноїдів на суху сировину було визначено втрату в масі при висушуванні відповідної сировини за стандартною методикою визначення вологи. Висушування відповідного зразка сировини проводили в попередньо зваженому бюксі в сушильній шафі за температури 100–105 °С, поки різниця між двома зважуваннями не буде перевищувати 0,0005 г.

Кількісне визначення флавоноїдів у відповідних екстрактах проводили спектрофотометричним методом у перерахунку на рутин і суху сировину. Метод ґрунтується на здатності флавоноїдів утворювати комплекси з розчином хлориду алюмінію в спиртово-водному середовищі. До аліквот екстрактів додавали 5 % спиртовий розчин алюмінію хлориду та через 30 хв експозиції вимірювали оптичну густину розчинів за довжини хвилі 400 нм і товщини поглинаючого шару 10 мм. Як розчин порівняння використовували розведений відповідний екстракт. Вимірювання проводили в трьох паралелях, а отримані дані представляли у вигляді середнього арифметичного значення та стандартного відхилення ( $M \pm m$ ).

Втрата в масі при висушуванні для м'якоті авокадо склала 27,3 %, для насіння – 14,8 %, для шкірки – 13,2 %. Отримані дані були

використані для перерахунку кількості флавоноїдів на абсолютно суху сировину.

Флавоноїди – продукти вторинного метаболізму рослин, які мають широкий діапазон фармакологічної дії. Було встановлено, що максимальну кількість флавоноїдів містить екстракт, який виготовлений зі шкірки чорного авокадо – (13,73 ± 0,41) мг/г сухої сировини. Екстракт з насіння плоду містить в 2 рази меншу кількість флавоноїдів – (7,40 ± 0,12) мг/г; найменший вміст флавоноїдів зареєстровано в екстракті з м'якоті авокадо – (2,48 ± 0,22) мг/г сухої сировини. При порівнянні отриманих даних з вмістом флавоноїдів в екстрактах, які були виготовлені з різних частин зеленого плоду авокадо в попередніх наших дослідженнях, показано, що кількість флавоноїдів з авокадо сорту Huss вища: для шкірки плоду – у 10 раз, для насіння – у 14 раз, для м'якоті – у 3 рази.

Таким чином, за результатами дослідження було показано, що максимальна кількість флавоноїдів міститься в екстракті зі шкірки плоду авокадо Huss, яку можна використовувати, як і насіння, для отримання даного цільового продукту, особливо, якщо ця сировина є відходом при використанні плоду в харчовій промисловості. Подальші дослідження будуть пов'язані з вивченням вмісту інших біологічно активних речовин залежно від умов екстракції з метою отримання максимального виходу їхнього комплексу для застосування в складі лікарських і косметичних засобів.

# ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ НА ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ В ЩУРІВ ПІСЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ГІПОКСІЇ

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Незважаючи на досягнення медицини, захворюваність новонароджених після пренатальної гіпоксії (ПГ) залишається високою, що пов'язано з порушеннями серцево-судинної системи. Розробка нових методів корекції, зокрема через модулювання системи NO, є актуальною для покращання стану пацієнтів.

*Мета дослідження* – вивчити кардіопротекторну дію модуляторів системи оксиду азоту в ранній постнатальний період після перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії.

Дослідженні проведено на 50 самках щурів лінії Вістар. Починаючи з 16 дня та до кінця вагітності самки щурів отримували 50 мг/кг нітриту натрію внутрішньоочеревинно щоденно, у той час як контрольна група вагітних щурів отримувала фізіологічний розчин. Потомство було розподілено на відповідні групи: 1 група – інтактні щури; 2 група – щурята з ПГ, які щодня отримували фізіологічний розчин; 3–6 групи – щурята з ПГ, які отримували лікування (L-аргініном, Тіотриазоліном, Ангіоліном і Мілдронатом) щодня з 1 по 30-й день після народження. За допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) були визначені рівні експресії мРНК індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) та ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS).

У серці щурів віком 1 місяць, які перенесли ПГ, було виявлено значне підвищення експресії мРНК iNOS і помітне зниження експресії мРНК eNOS порівняно зі здоровими тваринами. Експериментальне дослідження показало, що застосування Ангіоліну викликало більше ніж 30-разове збільшення рівня мРНК eNOS, зниження мРНК iNOS майже в 4 рази, Тіотриазолін призводив до майже 15-разового збільшення мРНК eNOS і зниження на 70 % мРНК iNOS, L-аргінін також показав позитивний ефект, хоча менш виражений. Це може свідчити про зменшення окиснювального стресу та запальних процесів у міокарді, також про відновлення стану ендотелію та нормалізацією продукції оксиду азоту, що є критично важливим для поліпшення судинної функції та загального стану серцево-судинної системи після ПГ. Натомість Мілдронат не продемонстрував суттєвих змін порівняно з контрольною групою.

Ангіолін, Тіотриазолін і L-аргінін мають позитивний вплив на нітроксидергічну систему серця щурів після пренатальної гіпоксії та можуть бути ефективними для корекції порушень, які викликані цією патологією.

# CURRENT ASPECTS IN PHARMACOTHERAPY RESEARCH OF AUDITORY AND VESTIBULAR DISORDERS ASSOCIATED WITH LIVER DISEASES

*Drug Development Center of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy,  
Chisinau, Republic of Moldova*

Lipid peroxidation (LP) is an autocatalytic mechanism, which causes oxidative alteration of biological membranes and represents one of the fundamental factors in the pathogenesis of multiple pathological conditions. In patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy, on the background of the imbalance of oxidative LP, sensorineural hearing loss (SNHL) and balance disorders (vertigo) are often associated. Thus, the pathophysiological course in internal medicine is defined: chronic hepatitis-liver cirrhosis-hepatic encephalopathy without and with the association of SNHL and vertigo. Therefore, the development of pharmaceutical products with polyfunctional properties can be welcomed in the medicinal treatment of the respective pathologies.

The preclinical research algorithm of the auditory system consists of two consecutive stages, namely: determination of the type of analgesia; establishing the type of substance for inducing and directing the course of SNHL, experimental audiometric methods (otoacoustic emission, impedancemetry, Preyer reflex) for finding and monitoring SNHL; preclinical investigations of movement coordination for vestibular function.

Combined medicinal products (CMP) involve the association in a single finished product of two or more agents with different therapeutic action, in a fixed dose. As part of preclinical chemical-pharmaceutical and pharmaco-

logical experimental research, CMP was developed with the following active principles: nicerogolin, piracetam and hawthorn extract. Basic pharmaco-therapeutic effects: neuroprotective, antioxidant, nootropic. A CMP with: arginine aspartate, ornithine aspartate and malic acid is under development (hepatoprotective, antioxidant and detoxifying). The studied preparations can be beneficial in the treatment of SNHL and vertigo, since the dystrophy and necrosis of the ciliated cells and the structures of the acoustic-vestibular nerve of the sub-cortical nerve centers are triggering factors of the sensorineural pathologies.

At the level of the Central Nervous System, there are reduced antioxidant defense values. The drugs that have neuroprotective and antioxidant effects can be beneficial on auditory and vestibular analyzer disorders associated with liver disorders. In this context, the experimental pharmacological research of combined drugs under development is of scientific-practical interest.

Note. All procedures involving of laboratory animals were conducted guided by bioethical norms in accordance with the recommendations of the European Convention on the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), Law of Republic of Moldova No. 211 "On the Protection of Animals from Cruelty" (Chisinau, 2017).

---

---

Strechen S. B., Hiraji Rim

# PHARMACEUTICAL MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION COMORBID WITH METABOLIC DISORDERS

*Odesa National Medical University,  
Odesa, Ukraine*

---

Two main postulates determined the relevance and primary goal of our work: the first is the high prevalence of arterial hypertension (AH), whether secondary (with a defined cause) or primary (with an undefined cause), which is a leading cardiovascular pathology (approximately 35% of the adult population in developed countries have high blood pressure (BP)). AH is often combined with other cardiovascular diseases and related metabolic disorders (such as atherosclerosis, gout, hyperglycemia, etc.). The second postulate is the need for long-term (often lifelong) combined use of antihypertensive drugs, considering the comorbidity of increased blood pressure with other conditions.

The study involved a retrospective analysis of medical records for outpatients and inpatients, both male and female, with stage II-III hypertension of medium and high risk, combined with coronary heart disease, type 2 diabetes, systemic atherosclerosis, hyperuricemia and obesity. The effectiveness of pharmacotherapy was evaluated in the short and long term by assessing systolic and diastolic BP, pulse BP, heart rate, subjective signs of pathology, ECG, body weight, edema dynamics, proteinuria levels, echocardiography, ultrasound of the neck and upper limb vessels, biochemical levels of glucose, total protein, uric acid, lipid profile, blood clotting indicators, creatinine and blood urea. These indicators were also used to assess treatment safety.

According to contemporary principles of pharmacotherapy for moderate and severe hypertension, patients should

receive pathogenetic combined therapy targeting the main pathophysiological mechanisms: normalization of cardiac output, reduction of arterial tone, and normalization of circulating blood volume. Epidemiological data suggest that more than half of patients should receive various combinations of drugs to ensure effective blood pressure control and normalization of clinical and laboratory conditions. Increasing the dose of a single antihypertensive drug reduces the risk of coronary events by 29% and cerebrovascular events by 40%. In contrast, using two drugs with different mechanisms of action reduces these risks by 40% and 54%, respectively. Fixed-dose combinations (combined drugs) offer additional advantages: more convenient indications, potentially reduced treatment costs, and improved compliance with pharmacotherapy.

The clinical and economic "cost-effectiveness" method allows for determining the optimal drug based on the "price-effect" ratio. We analyzed the spectrum of available combined antihypertensive drugs on the Ukrainian pharmaceutical market, including drug prices as of early 2024, and drug compositions. According to the State Register, there are more than 160 trade names for combined antihypertensive drugs, or over 450 individual drugs, considering package dosages, classified as group C – agents affecting the cardiovascular system—under the anatomical and therapeutic chemical classification

(ATC). Domestically produced drugs mainly occupy the lower and middle price segments, and include pharmacological groups such as calcium antagonists, ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers, thiazide and thiazide-like diuretics, and beta-adrenergic blockers. In the past 5–7 years, their range has expanded by more than a third, with triple combinations of drugs (e.g., Triplixam, Co-Amlessa) becoming more common and actively used.

Analysis of patient records revealed that leading combinations (determined by the percentage of prescriptions for a drug from the total number of prescriptions (more than 5,5%) and the percentage of patients with significant improvement in hypertension (above 75%)) included: amlodipine/perindopril, amlodipine/lisinopril, lisinopril/hydrochlorothiazide, losartan/hydrochlorothiazide, valsartan/hydrochlorothiazide, amlodipine/indapamide, and perindopril/indapamide/amlodipine. Analysis of immediate and long-term treatment results led to the conclusion that the most effective and safe drug combination, based on pharmacoeconomic indicators and clinical effectiveness results (reduction in subjective symptoms, a 30% reduction in proteinuria, inhibition of arterial wall thickening, and interventricular septum and left ventri-

cular posterior wall thickening), is a combination of prolonged ACE inhibitors and vasotropic agents. This combination is optimal in terms of price/performance ratio for treating patients. Additionally, these drugs demonstrated good tolerability with minimal risk of side effects, including those associated with concomitant hypertension-related conditions (such as uric acid levels, total cholesterol levels, triglycerides, blood glucose, and glycosylated hemoglobin).

The study results demonstrate the high effectiveness of long-term use of combined drugs (e.g., double combinations: ACE inhibitors + diuretics, ACE inhibitors + vasotropic calcium channel blockers, beta-blockers + diuretics, angiotensin II receptor blockers + diuretics, or calcium antagonists; triple combinations: ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers + calcium antagonists + diuretics). Combined drugs are often import-dependent but generally fall into medium and high availability categories in terms of pricing and are used in minimal fixed dosages of active substances. Safety monitoring and restrictions on diuretic use in diabetes and gout, and beta-blocker use in diffuse atherosclerosis, were implemented based on accompanying hypertension pathologies.

Суворова З. С.

## ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ

*Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України», м. Київ*

Останнім часом у плані пошуку нових протизапальних засобів значний інтерес викликає ліпосомальний препарат Ліпофлавіон, що містить

природний флавоноід – 3,3',4',5,7-пентаоксифлавіон (кверцетин).

*Мета дослідження* – вивчити протизапальну активність ліпосомальної



форми кверцетину (Ліпофлавоу) на різних моделях ексудативного запалення.

Протизапальну активність ліпосомальної форми кверцетину – Ліпофлавоу вивчали на моделях ексудативного запалення в мишей, викликаного субплантарним уведенням різних флогогенних агентів.

Отримані результати показали, що ліпосомальна форма кверцетину – Ліпофлавоу в діапазоні доз 3,8–15,2 мг/кг (за кверцетином) статистично достовірно інгібує набряк, який викликаний карагеніном з (-37,09) % до (-63,43) %. Експериментальне запалення,

що викликане іншим флогогенним агентом – гістаміном, також демонструє антиексудативний ефект Ліпофлавоу в межах від (-27,61) % до (-32,73) %. На моделі серотонінового набряку позитивна динаміка протизапальної дії ліпосомальної форми кверцетину знаходиться в діапазоні від (-17,95) % до (-32,00) %. Антиексудативна активність Ліпофлавоу перевищує таку диклофенаку натрію на моделі ексудативного карагенінового набряку та знаходиться на одному рівні з дією референтного препарату за впливу інших флогогенних агентів.

Унгурян Т. М., Заморський І. І.

## ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Різноманітність біологічної активності природного антиоксиданту церулоплазміну є обґрунтуванням для аналізу його нефротропної дії, що зумовлено недостатнім висвітленням цього питання.

*Мета дослідження* – вивчення впливу церулоплазміну на перебіг гострого пошкодження нирок (ГПН) та експериментальне обґрунтування доцільності його застосування для корекції цього стану.

Експерименти проводили на нелінійних статевозрілих білих щурах масою 170–240 г, яких утримували в стандартних умовах віварію з вільним доступом до води та їжі. Для дослідження було обрано рабдоміолітичну модель ГПН, яку відтворювали введенням 50 % розчину гліцеролу в

дозі 8 мг/кг у м'язи задніх лапок щурів, розділяючи порівну дозу між кінцівками. Функцію нирок вивчали на фоні водного навантаження, для якого використовували підігріту водогінну воду з розрахунку 5 % від маси щура та вводили за допомогою зонда внутрішньошлунково.

В основі патогенезу як рабдоміолізу, так і ГПН лежить оксидативний стрес. Підвищений рівень токсичних активних форм кисню, таких як пероксиди та вільні радикали, призводить до нездатності клітин, зокрема нефроцитів, виконувати свої функції та протидіяти окиснювально-відновлювальному дисбалансу, що призводить до пошкодження клітинних структур. Перебіг гострого пошкодження нирок супроводжується

значними порушеннями функції органу, зокрема зниженням діурезу та розвитком ретенційної гіперазотемії. Також про ушкодження каналців нефронів свідчило чимале підвищення концентрації білка в сечі, на 24 год ГПН збільшилася в 3,3 разу порівняно з інтактними тваринами.

Основний антиоксидант плазми крові церулоплазмін, крім захисту від активних форм кисню, також має й інші функції: бере участь в обміні міді та заліза, гострофазних реакціях, регуляції рівня біогенних амінів в організмі, впливає на кровотворення та функціонування імунної системи. Антиоксидантні властивості цього білка пов'язують із фероксидазною та супероксиддисмутазною активністю, знешкоджуючи індуковані іони перекисних металів, попереджує пошкодження клітинних мембран, зменшує ендогенну інтоксикацію та запобігає розвитку поліорганної недостатності. Мембранопротекторні властивості церулоплазміну пов'язані не тільки з його впливом на прооксидантно-антиоксидантний баланс, а й з прямою взаємодією з ліпідним матриксом клітинних мембран.

На тлі введення церулоплазміну перебіг ГПН характеризувався знач-

но меншими порушеннями функції нирок. На 24 год моделювання ГПН діурез збільшився в 2 рази порівняно із тваринами групи патології, а також меншими були ознаки ретенційної азотемії. Швидкість клубочкової фільтрації зросла в 2,3 разу, а вміст креатиніну в плазмі крові зменшився в 1,6 разу порівняно з групою патології. Також на позитивну динаміку ГПН і функцій нирок вказувало зменшення протеїнурії, концентрація білка в сечі була меншою в 2,8 разу порівняно з нелікованими тваринами. Такий вплив церулоплазміну можна пояснити його антиоксидантними та мембранопротекторними властивостями, що сприяє захисту епітелію каналців нефрона від ушкодження.

За умов рабдоміолізу значно порушується екскреторна функція нирок. Уведення церулоплазміну збільшує діурез і зменшує ретенційну гіперазотемію та протеїнурію за умов експериментального гострого пошкодження нирок. Отримані результати дослідження свідчать про нефропротекторну дію церулоплазміну та перспективність його застосування в комплексному лікуванні гострого пошкодження нирок.

Федотов С. О., Аль Халаф Н. А., Гоцуля А. С.

## **БІОЛОГІЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ 2-(5-МЕТИЛ-4-(ПАРА-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАМІДІВ**

*Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя*

Гетероциклічні сполуки є відомим джерелом для створення перспективних біологічно активних субстанцій. Достатньо відомим подібним гетероциклом вважається

1,2,4-тріазол, який дозволяє створювати насправді ефективні та безпечні лікарські засоби. Тому вибір даного циклу з метою його функціоналізації сприяє визначенню напряму

наукової роботи як актуальної та практично значимої.

*Мета дослідження* – формування оптимального синтетичного напрямку, який дозволяє з високими виходами одержувати 2-(5-метил-4-(*para*-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетаміди.

Як вихідну сполуку було використано етилацетат, який легко перетворюється шляхом гідразинолізу на відповідний гідразид і згодом використовується в реакції взаємодії з 4-метилфенілізотіоціанатом. Одержаний продукт згодом залучається до реакції гетероциклізації в лужному середовищі. Зазначений процес дозволяє одержати 5-метил-4-метилфеніл-1,2,4-тріазол-3-тіол. Наступний етап передбачав взаємодію одержаного тіолу з амідами хлороалканових кислот. Реакція реалізовувалась у середовищі пропан-1-олу в присутності еквівалентної кількості калій гідроксиду. Структура всіх одержаних сполук була доведена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу, серед яких  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопія та елементний аналіз. Індивідуальний характер одержаних сполук був підтверджений високоефективною рідинною хроматографією. Фармакологічний профіль досліджених сполук на предиктивному рівні був встановлений за допомогою доступних онлайн сервісів, серед яких T.E.S.T. (прогнозування токсичності та нешкідливості речовин), SwissADME (прогнозування низки фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів), а також за допомогою молекулярного докінгу (визначення вірогідності впливу на циклооксигеназу-2, ланостерол  $14\alpha$ -деметилазу, кіназу анапластичної лімфоми). З метою реалізації докінг-аналізу 3D моделі лігандів і рецептора готувались у програмному пакеті AutoDockTools. Докінг був проведений

за допомогою пакета AutoDockVina. Інформацію щодо структури модельних ферментних систем було активно залучено з бази даних Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)).

Визначені умови синтетичного процесу, які дозволяють здійснити формування структури 4-(*para*-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолу, 2-(5-метил-4-(*para*-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти, метил-2-(5-метил-4-(*para*-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етаноату та амідів 2-(5-метил-4-(*para*-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти з ретельно визначеними параметрами, які дозволили впевнено підтвердити будову всіх одержаних речовин.

Сформовані *in silico* показники критеріїв гострої токсичності за допомогою програми T.E.S.T. демонструють факт приналежності одержаних сполук до 3 або 4 класів токсичності, що дозволяє попередньо визначати їх як помірнотоксичні або малотоксичні. Прояви мутагенних властивостей серед досліджених речовин за даним напрямом *in silico* є маловірогідними, що може бути використано як додаткова перевага на користь подальших досліджень.

Визначені фізико-хімічні параметри та дескриптори (молекулярна маса, кількість важких атомів, кількість акцепторів і донорів водневих зв'язків, гнучкість молекули, насиченість структури, молекулярна рефракція, топологічна площа полярної поверхні) демонструють сприятливий характер можливого впливу на фармакокінетику та фармакодинаміку досліджених речовин.

Шлунково-кишкова адсорбція предиктивно демонструється на високому рівні в усіх досліджених сполук. Натомість подолання гематоенцефалічного бар'єра вважається неможли-

вим. Аналіз результатів дослідження такої властивості, як розчинність (LogS (ESOL), LogS (Ali), LogS (SILICOS-IT)), дозволи визначити досліджувані сполуки як речовини з доброю розчинністю. Також досліджувані амідні з легкістю долають фільтри Ліпінського, Гозе, Вебера, Ігана, Мугге, а також Бренка. Додатково необхідно зазначити низький рівень вірогідності одержання оманливо-позитивних результатів у біохімічних або фармакологічних дослідженнях цієї групи сполук.

Реалізація методу молекулярного докінгу синтезованих сполук до активних центрів циклооксигенази-2,

ланостерол 14 $\alpha$ -деметилази та кінази анапластичної лімфоми достовірно обґрунтовує обраний вектор виявлення речовин з протизапальною, антигрибковою та протираковою активностями, дозволяє обрати прогнозовано найперспективнішу сполуку для подальших досліджень, а саме: N-(2-гідроксіетил)-2-((4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамід.

2-(5-Метил-4-(*para*-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетамід – це синтетично доступний ряд сполук, перспективних для поглиблених досліджень з позитивно-прогностичним фармакологічним профілем.

Хільковець А. В., Білай І. М., Білай А. І.

## ВИВЧЕННЯ ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПОХІДНОГО 1,2,4-ТРІАЗОЛУ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя

Знання щодо біохімічних механізмів гіполіпідемічних засобів складає основу для оптимального використання та раціонального поєднання цих препаратів у терапії атеросклерозу. Значна частка дослідників вважає, що основною причиною атерогенезу є порушення метаболізму та транспорту ліпідів і ліпопротеїнів. У цьому сенсі практично всі антиатеросклеротичні засоби діють як гіполіпопротеїдемічні. Сучасні лікарські препарати знижують утворення атерогенних ліпопротеїнів (статини, фібрати, нікотинова кислота), що демонструє можливість фармакотерапії атеросклерозу. Однак більшість цих препаратів не відповідають сучасним вимогам за ефективністю та безпекою. Це під-

креслює необхідність проведення досліджень для порівняльної оцінки схем і методів лікування атеросклерозу.

*Мета дослідження* – вивчення гіполіпідемічної активності новосинтезованої речовини натрію 2-((4-феніл-5-тіофен-3-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл) етаноату.

Для досягнення поставленої мети використовували *in vivo* метод Yousufzai&Siddiqi, згідно з яким для моделювання патології застосовували суміш олійного розчину ергокальциферолу та холестерину. В експерименті використовували 20 нелінійних щурів, яких було розділено на 4 рівномірні групи: інтактна, контрольна, група порівняння та група досліджуваної

сполуки. Як референс препарат використовували аторвастатин.

Визначення гіполіпемічних ефектів проводили за біохімічними критеріями, а саме: ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ та ХІА. Отримані результати свідчать про адекватність моделі патологічного стану в щурів контрольної групи, оскільки суттєво підвищувався рівень ЗХС, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХІА, а рівень ХС ЛПВЩ знижувався. У групі досліджуваної сполуки спостерігалось суттєве зниження вмісту ХС ЛПНЩ (на 57,46 %), ЗХС (на 46,52 %), ТГ (на 40,44 %), ХС ЛПДНЩ (на 40,54 %), ХІА (на 82,64 %) та підви-

щення ХС ЛПВЩ (на 26,84 %). У групі порівняння також знижувались показники: ЗХС (на 35,57 %), ТГ (на 29,38 %), ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ (на 50,74 % та 27,24 %), ХІА (на 78,53 %), а рівень ХС ЛПВЩ підвищувався (на 47,74 %).

Порівняльне дослідження гіполіпемічної активності нової сполуки натрій 2-((4-феніл-5-тіофен-3-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо) етаноату показало, що вона проявляє гіпохолестеринемічну, гіпотригліцеридемічну активність, підвищує рівень ХС ЛПВЩ та за деякими показниками перевищує препарат порівняння аторвастатин.

Чечотіна С. Ю., Островська Г. Ю., Литовченко І. Ю.,  
Сидоренко А. Г., Петрова Т. А.

## ПРЕПАРАТИ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ В СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

*Полтавський державний медичний університет, м. Полтава*

*Мета дослідження* – вивчити способи застосування препаратів, що містять гіалуронову кислоту в стоматологічній практиці.

Методи аналізу та узагальнення інформації дослідження – за даними наукової літератури, результатами клінічних досліджень.

Гіалуронова кислота знайшла широке застосування в медицині та стоматології завдяки своїм унікальним властивостям. Гіалуронова кислота – природний компонент слизової оболонки порожнини рота, м'яких і твердих тканин пародонта, сприяє проліферації епітеліальних клітин і фібробластів, регенерації ранової поверхні, формуванню захисного шару, прискорює процес відновлення

ушкоджених тканин. Вона використовується для прискорення загоєння тканин після хірургічних втручань у щелепно-лицевій ділянці, для зменшення запалення, болю та набряку. Препарати гіалуронової кислоти застосовуються в стоматологічній практиці в декількох напрямках. Гіалуронова кислота сприяє швидшому загоєнню після хірургічних втручань, таких як екстракція зуба, дентальна імплантація чи пародонтальна хірургія. Вона стимулює регенерацію тканин та покращує їхню гідратацію, зменшує больові відчуття. Протизапальні властивості цієї речовини дозволяють використовувати препарати для лікування гінгівіту, пародонтиту, ревіталізації ясенних

сосочків. Застосування препаратів з гіалуроновою кислотою може значно покращити комфорт пацієнтів після стоматологічних процедур: зменшення сухості в роті та покращання загального стану слизової оболонки порожнини рота. На фармацевтичному ринку засоби на її основі доступні в різних лікарських формах для системного та місцевого застосування: капсули, таблетки, гранули, форми для ін'єкцій, креми, гелі, емульсії, сироватки, патчі, спреї, очні краплі, пов'язки та покриття для ран, супозиторії. У стоматологічній практиці застосовують кілька препаратів, що містять гіалуронову кислоту. Біоадгезивний гель з антисептичними властивостями PERIO-AID® PROTECT, активними компонентами якого є 0,2 % хлоргексидин, 0,2 % гіалуронова кислота, 5 % пантенол. PERIO-AID® PROTECT був розроблений з використанням інноваційної технології DENTAID technology hyaluronrepair®, має тривалий біоадгезивний ефект, залишаючись на ушкоджених тканинах до 3,5 год. Ця властивість особливо важлива для досягнення максимальної ефективності активних речовин на ураженій ділянці після пародонтальної або перімплантатної хірургії, видалення зубів, встановлення дентальних імплантатів. Для місцевого застосування в стоматологічній практиці на світовому фармацевтичному ринку представлені засоби: «Генгігель» (Ricerfarma s.r.l., Італія), «Гіаден», «Гіадент бар'єр гель» (BioScience GmbH, Німеччина), гель для догляду за ротовою порожниною ImplaCare Gel (Болгарія). Розроблено та апробовано в умовах промислового виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» оригінальний комбінований гель «Гіальдент» для лікування інфекційно-запальних захворювань

порожнини рота, що містить три активні речовини: метронідазол, мірамістин і гіалуронову кислоту. Препарат Hyadent BG – перший у світі ін'єкційний препарат гіалуронової кислоти, що був розроблений спеціально для застосування у стоматології. Це комбінація крос-зв'язаної (16 мг/мл) та вільної (2 мг/мл) гіалуронової кислоти, має гелеподібну консистенцію та виготовляється з високоякісних біотехнологічних джерел. Hyadent BG, який сертифікований в Європейському Союзі та в Україні, має низку переваг: дія триває до 3 місяців, має високі мукоадгезивні властивості при нанесенні на слизову оболонку, не втрачає активність у присутності крові, стабілізує кров'яний згусток, зберігає 3D структуру тканин, зменшує післяопераційний набряк і біль. Зручна форма випуску карпули Hyadent BG підходить до стандартного карпульного шприца. Способи застосування препарату: ін'єкційне введення, інстиляція в пародонтальні кишені, аплікація на слизову оболонку порожнини рота при афтозних, виразкових ураженнях, змішування з кістковим матеріалом. Цей препарат можна застосовувати для реконструкції міжзубного ясенного сосочка, для поліпшення процесу остеоінтеграції при дентальній імплантації, у суміші з кістковим наповнювачем для направленої регенерації тканин пародонта GBR/GTR, при резекції верхівки кореня та збереження лунки зуба. Отже, препарати гіалуронової кислоти є перспективними для використання в стоматологічній практиці для забезпечення захисту ушкодженого епітелію слизової оболонки, зменшення інтенсивності запалення та болю, створення оптимальних умов для регенерації м'яких і твердих тканин пародонта, мають декілька способів застосування.

Препарати гіалуронової кислоти користуються великим попитом завдяки широкому спектру фармакологічної активності, багатофункціональним властивостям, відсутності антигенної та токсичної дії, високій біологічній сумісності з тканинами людини та безпечності. Вони допомагають покращити регенерацію тканин і зменшити запаль-

ні процеси в слизовій оболонці порожнини рота, тканинах пародонта при консервативній терапії; після хірургічних утручань, таких як екстракція й імплантація зуба, пародонтальна хірургія, що є важливим аспектом у стоматологічному лікуванні. Це потребує подальшої розробки, зокрема вітчизняними виробниками.

Штробля В. В.<sup>1</sup>, Луценко Р. В.<sup>2</sup>

## КАРБОКСИТЕРАПІЯ: НОВИЙ ФОКУС НА АЛЬТЕРНАТИВНУ ФАРМАКОТЕРАПІЮ

<sup>1</sup>Ужгородський національний університет, м. Ужгород

<sup>2</sup>Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

Остеоартроз (ОА) раніше вважався наслідком зношування суглобового хряща, але сучасні дослідження показують його запальний характер, що охоплює всі структури синовіального суглоба. Лікування ОА включає консервативні методи (нефармакологічні та фармакологічні) та хірургічні втручання. Нестероїдні протизапальні препарати є ефективними, але їхнє тривале використання викликає побічні ефекти. Тому важливо досліджувати нові методи нехірургічного лікування, зокрема карбокситерапію. Цей метод, що застосовується в різних галузях медицини, може стати альтернативою або доповненням до традиційних методів лікування. Карбокситерапія включає введення CO<sub>2</sub> під шкіру, що спричиняє кисневий дефіцит, стимулює збільшення кровотоку та вивільнення факторів росту, зокрема судинного ендотеліального фактора росту. Це сприяє утворенню нових кровоносних судин, покращуючи кровообіг у шкірі, вазо-

моторну функцію та капілярний кровотік. Відомо, що карбокситерапія покращує кровопостачання, оксигенацію тканин, змінює поріг чутливості терморецепторів і має антисептичний ефект. З поширенням ОА серед старіючого населення зростатиме потреба в удосконаленні нехірургічних методів лікування. Дослідження карбокситерапії можуть суттєво покращити результати лікування пацієнтів з ОА.

*Мета дослідження* – вивчити протизапальні, анальгезуючі й антиоксидантні властивості карбокситерапії.

Дослідження проведено з метою оцінки протизапальних, анальгезуючих та антиоксидантних властивостей карбокситерапії (ін'єкцій вуглекислого газу, CO<sub>2</sub>). Для вивчення механізму дії карбокситерапії використовували карагенінову модель запалення в щурів. Щури були розподілені на кілька груп: контрольна група, група з індукованим запаленням, група з індукованим запален-

ням, що отримувала карбокситерапію як монотерапію, і групи з індукованим запаленням, що отримували комбіновану терапію з карбокситерапією та традиційними ліками (диклофенак натрію, хондроїтин сульфат).

Карбокситерапія показала значну протизапальну, анальгезуючу та антиоксидантну дію. У групах щурів, які отримували карбокситерапію, спостерігалось значне зменшення набряку в ділянці запалення, що свідчить про виразний протизапальний ефект CO<sub>2</sub>. Тестування больової чутливості показало знижену больову реакцію в щурів, підтверджуючи анальгезуючу дію. Антиоксидантні властивості карбокситерапії виявилися зниженням рівнів оксидативного стресу та покращанням активності супероксиддисмутази та каталази. Комбінована тера-

пія CO<sub>2</sub> з традиційними ліками (диклофенак натрію, хондроїтин сульфат) показала подальше зниження показників запалення та посилення анальгезуючих ефектів, підтверджуючи синергічну дію CO<sub>2</sub> з цими препаратами.

Дослідження продемонстрували, що карбокситерапія має значну протизапальну, анальгезуючу та антиоксидантну дію, яка підтверджена на карагеніновій моделі запалення в щурів. Поєднання карбокситерапії з традиційними ліками (диклофенак натрію, хондроїтин сульфат) дало ще кращі результати, підтверджуючи їхній комплексний синергічний ефект. Це перспективний напрям, що потребує подальших наукових досліджень для глибшого розуміння та вивчення механізмів дії карбокситерапії.

Щудрова Т. С., Бортей А. Р., Заморський І. І.

## ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК, ІНДУКОВАНОГО РАБДОМІОЛІЗОМ

*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці*

Рабдоміоліз – це порушення цілісності скелетних м'язів, що призводить до витоку вмісту м'язових клітин, включаючи електроліти, міоглобін, креатинкіназу, лактатдегідрогеназу та інші внутрішньоклітинні речовини, у кровообіг. Рабдоміоліз може бути спричинений різними фізичними або хімічними ушкодженнями, як-от пряме травматичне пошкодження, фізичне навантаження або тривалий ліжковий режим, ішемія м'язів, інфекції, електролітні та метаболічні розлади, генетичні порушення, токсини

та ліки, приміром при нейролептичному злов'язісному синдромі чи злов'язісній гіпертермії. Гостре пошкодження нирок (ГПН) є найпоширенішим загрозливим життю системним ускладненням важкого рабдоміолізу, яке зустрічається з частотою від 10 до 55 % і асоціюється з поганим прогнозом. Розвиток ГПН зумовлений накопиченням нефротоксичного міоглобіну в нирках і нирковою гіпоперфузією внаслідок системної гіповолемії. Сучасне лікування ГПН, що спричинене рабдоміолізом, ґрунтується на підтримуючій



терапії (внутрішньовенне введення рідини, бікарбонату та гемодіаліз), а смертність залишається дуже високою. Мелатонін є перспективним терапевтичним засобом, що виявляє цитопротекторні, антиоксидантні, імуномодулюючі, онкостатичні, протизапальні й антиапоптичні властивості за умов різноманітної патології, зокрема ниркової, що сприяє його активному вивченню з метою розширення спектра клінічного застосування.

*Мета дослідження* – оцінити вплив мелатоніну (5 мг/кг) на перебіг гострого пошкодження нирок, індукованого рабдоміолізом.

Дослідження проведено на 24 нелінійних статевозрілих білих щурах, рандомізованих на 3 групи ( $n = 7$ ): I група – контроль, II група – рабдоміоліз-індуковане ГПН, що викликане внутрішньом'язовим введенням 50 % розчину гліцеролу (8 мл/кг), III група – введення мелатоніну (Sigma-Aldrich, США) в дозі 5 мг/кг через 1 год і 24 год після введення гліцеролу. Через 24 год тварин виводили з експерименту, відбирали зразки крові, сечі та нирок для біохімічних і гістопатологічних досліджень. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми SPSS Statistics 17.0.

Індуковане рабдоміолізом ГПН характеризувалося значною олігурією та зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), ретенційною азотемією та гіперкаліємією, протеїнурією, зниженням рН сечі. Тяжке пошкодження каналців підтверджувалося вираженим підвищенням рівня гамма-глутамілтранспептидази ( $\gamma$ -ГТП) у сечі та збільшенням фракційної екскреції натрію. Виявлено, що супутнє введення мелатоніну значно покращує функ-

цію нирок у щурів з ГПН. Цитопротекторний вплив на проксимальні каналці нирок підтверджується зниженням рівня  $\gamma$ -ГТП, збільшенням діурезу та ШКФ з подальшим зменшенням ретенційної азотемії, зниженням рівня калію в плазмі крові, зменшенням протеїнурії та зниженням фракційної екскреції натрію. Ренопротекторна дія мелатоніну може бути частково пов'язаною з його потужним антиоксидантним ефектом, що підтверджується достовірним зниженням вмісту МДА та ОМБ у нирках і підвищенням активності глутатіонпероксидази порівняно з нелікованими тваринами, а також здатністю підтримувати клітинний енергетичний баланс завдяки збереженню активності СДГ у тканині нирок. Гістологічне дослідження підтвердило ренопротекторну дію мелатоніну. Лікування мелатоніном обмежувало ступінь і поширеність гістопатологічних змін у нирках зі значним зменшенням некрозу, дистрофії та кількості міоглобінових циліндрів.

Отримані дані щодо ефективності мелатоніну за умов розвитку ГПН, індукованого рабдоміолізом, свідчать про його потужну ренопротекторну активність, обумовлену впливом на ключові ланки патогенезу. Результати дослідження підтверджують перспективність подальшого експериментального вивчення мелатоніну за умов різноманітної ниркової патології.