
СПІВЗАСНОВНИКИ

Національна академія медичних наук України •
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України» •
Державне підприємство «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України» •
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фармакологів України»

ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ PHARMACOLOGY AND DRUG TOXICOLOGY

Науково-практичне видання

Журнал заснований у серпні 2007 р.

Виходить 1 раз на 2 місяці

№ 2(43)/2015

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ

- Дронова М. Л., Вринчану Н. О., Дудікова Д. М., Ємсенко А. С. Інгібітори синтезу білка в клітинах мікроорганізмів. Оксазолідинони.....3
- Лук'янчук В. Д., Сімонова І. В. Актопротектори: фармакологія та фармакотерапія 14

СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ

- Громов Л. О., Черноштан К. О., Мовчан О. Д., Тарнавська Л. С., Ярош О. К. Механізми розвитку толерантності до антипсихотичних засобів..... 27
- Котов О. О., Громов Л. О., Ярош О. К. Зміни анксіолітичних властивостей альпразоламу в динаміці курсового введення мишам 32
- Носач С. Г., Беленичев И. Ф., Шкода А. С., Александрова Е. В. Влияние производного ксантина – соединения С-3 на морфофункциональные показатели нейронов сенсомоторной зоны коры головного мозга при моделировании внутримозгового кровоизлияния..... 37
- Цивунін В. В., Штриголь С. Ю., Горбач Т. В. Вплив потенційного антиконвульсанта – сухого екстракту рутки Шлейхера – на вміст нейротрансмітерних амінокислот у головному мозку мишей..... 43

У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

- Булига Л. О., Черних В. П., Штриголь С. Ю., Мовчан Б. О., Бутко Я. О. Експериментальне дослідження ранозагоювальної дії гелю з наночастками срібла та глюкозаміном 49
- Бухтіярова І. П., Щокіна К. Г., Дроговоз С. М., Іщенко О. М. Фармакологічне дослідження гіпоглікемічних властивостей рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 55
-

<i>Коропецька Н. Ю., Остапів Д. Д., Нектегаєв І. О., Лесик Р. Б., Піняжко О. Р.</i> Вплив речовини LES-2222, ретаболілу та тестостерону пропіонату на біохімічні показники в крові щурів за харчової депривації.....	60
<i>Лук'янчук В. Д., Поліщук Є. М., Сейфулліна І. Й., Рисухіна Н. В., Марцинко О. Е.</i> Порівняльна фармакокінетика потенційного церебропротектора «Цереброгерм» на етапі абсорбції в нормі та при закритій черепно-мозковій травмі	66
<i>Набока О. І., Хуарі С. З., Кошова О. Ю.</i> Гепатопротекторна дія екстракту ласкавцю золотистого за експериментального ураження печінки щурів тетрацикліном.....	72
<i>Остапець М. О., Шевцов І. І., Карабут Л. В.</i> Вивчення загальнотоксичної дії комплексу біологічно активних речовин з трави герані болотної	78
<i>Талаш В. В., Костенко В. О.</i> Вплив інгібіторів активації ядерного фактора κВ на метаболізм і гемокоагуляцію за умов відтворення метаболічного синдрому	83

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

<i>Пахольчук О. П.</i> Обґрунтування оптимальної схеми застосування емолієнта для лікування шкірних проявів алергії в дітей.....	90
---	----

БІОЕТИКА

<i>Добреля Н. В., Бойцова Л. В., Данова І. В.</i> Правова база для проведення етичної експертизи доклінічних досліджень лікарських засобів з використанням лабораторних тварин	95
--	----

ОСОБИСТОСТІ

До ювілею професора, доктора медичних наук Стелли Борисівни Французової	101
<i>Чекман І. С.</i> Французова Стелла Борисівна – учений-фармаколог (до ювілею).....	102

СОДЕРЖАНИЕ	105
-------------------------	-----

CONTENT	107
----------------------	-----

М. Л. Дронова, Н. О. Вринчану, Д. М. Дудікова, А. С. Ємсенко

Інгібітори синтезу білка в клітинах мікроорганізмів. Оксазолідинони

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: антибіотики, оксазолідинони, мікроорганізми

Одними з перших антибіотиків, що впроваджені в медичну практику, були інгібітори синтезу білка. Антибактеріальні засоби, які відносяться до цієї групи, пригнічують утворення білка в мікробній клітині за рахунок різноманітних механізмів на різних рівнях. Інгібітори синтезу білка умовно розподіляють на 4 групи: інгібітори активації амінокислот і реакцій переносу; функцій малих субодиниць (30S) рибосоми; функцій великих субодиниць (50S) рибосоми та інгібітори позарибосомних функцій (табл. 1).

Для інгібіторів синтезу білка характерна вибірковість дії, що забезпечується суттєвими відмінностями в структурі рибосом бактерій та людини: за вмістом, структурою білків та рРНК, розміром субодиниць (у бактерій – 50S та 30S, у еукаріотів – 60S та 40S) тощо.

Представником інгібіторів синтезу білка в клітинах мікроорганізмів є оксазолідинони – новий клас антибіотиків, що мають виражену активність відносно майже всіх грампозитивних мікроорганізмів, у тому числі резистентних до інших антимікробних агентів. Цей клас антимікробних препаратів відкритий Е. I. du Pont de Nemours et al. у 1987 році. Першим представником оксазолідинонів є Лінезолід (2000 р.) [2]. Основне застосування Лінезоліду – терапія інфекцій, зумовлених полірезистентними грампозитивними коками. На відміну від інших антимікробних препаратів, які порушують синтез білка, Лінезолід впливає на ранні етапи трансляції шляхом незворотного зв'язування з 30S та 50S-субодиницями рибосом, внаслідок чого порушується процес утворення 70S-комплексу та формуван-

ня пептидного ланцюга. Завдяки цьому механізму в мікроорганізмів не формується перехресна резистентність з іншими антибіотиками, зокрема, макролідами, аміноглікозидами, лінкозамідами, тетрациклінами, хлорамфеніколом та стрептограмінами [2–4].

Лінезолід при пероральному застосуванні швидко всмоктується, біодоступність складає близько 100 % та не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація в крові досягається через 1–2 год. Препарат проникає в шкіру та підшкірну клітковину, кістки, м'які тканини, легені, ліквор. Концентрація в лікворі сягає 1,5–12,0 мкг/мл. Ступінь зв'язування з білками крові – близько 31 %. Препарат метаболізується в печінці, екскретується переважно з сечею (до 80–85 %) у неактивній формі. Період напіввиведення Лінезоліду ($T_{1/2}$) – 4,5–5,5 год, не залежить від віку пацієнта, функції нирок та печінки [5–8].

Одним із параметрів, який визначає клінічну ефективність антибіотика, є проміжок часу, упродовж якого вміст препарату в сироватці крові перевищує його мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК), що забезпечує елімінацію збудника з вогнища інфекції. Дослідження фармакокінетики Лінезоліду показали, що рівень препарату в крові значно перевищує МІК відносно основних патогенних мікроорганізмів упродовж усього інтервалу між дозами [8].

Ефективність Лінезоліду в клінічній практиці доведена порівняльними контрольованими клінічними дослідженнями при застосуванні в пацієнтів з позалікарняною пневмонією, інфекціями шкіри та м'яких тканин, у хворих на туберкульоз. Лінезолід є ефективним і при нозокоміальній пневмонії, зумовленій MRSA (метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*), у тому

Антибіотики, які впливають на синтез білка в клітинах мікроорганізмів [1]

Антибіотики	Мішень дії	Сайт, субодинаця
Оксазолідинони	23 РНК	P, 50S
Аміноглікозиди	16S рРНК	A, 30S
Тетрацикліни	16S рРНК	A, 30S
Макроліди	23S рРНК	P, 50S
Стрептограміни	23S рРНК	P, 50S
Лінкозаміди	23S рРНК	P, 50S
Хлорамфенікол	23S рРНК	P, 50S
Едеїн	16S рРНК	P/E, 30S
Тіострептон	23S рРНК	P, 50S
Еверніноміцини	23S рРНК	P, 50S
Плеуромутиліни	23S рРНК	P, 50S
Фузидієва кислота	EF-G	–
Мупіроцин	Ile t-РНК синтаза	–

Примітка. «–» – дані відсутні.

числі вентилятор-асоційованій пневмонії [9].

Не дивлячись на достатню ефективність цього класу антимікробних препаратів, натеper виявлені резистентні до дії Лінезоліду штами мікроорганізмів, зокрема, у хворих з посттравматичними інфекціями м'яких тканин (ІМТ) та остеомієлітом (ОМ). Встановлено, що стійкими до дії Лінезоліду виявилися близько 4,5 % штамів *S. aureus* та 22,2 % штамів коагулазо-негативних стафілококів (КНС) [10]. Резистентність до Лінезоліду виявлена також у 2 штамів *Enterococcus faecium* (МІК збільшилася з 2 мкг/мл до ≥ 16 мкг/мл) після тривалої парентеральної антибіотикотерапії (4 та 6 тижнів). Механізм розвитку стійкості збудників до препарату пов'язаний з модифікацією рибосомальної мішені дії, що реалізується за рахунок мутацій гена 23S рРНК [11]. Ризик розвитку стійкості до дії препарату пов'язують з тривалим застосуванням та іншими факторами.

Формування лінезолід-резистентних штамів мікроорганізмів потребує розробки нових антибіотиків серед оксазолідинонів. Дані щодо перспективних препаратів наведено в таблиці 2.

У 2000–2014 роках серед цієї групи антибіотиків виявлено понад 10 актив-

них сполук, але багато з них недопущені до клінічних випробувань через підвищений ризик виникнення побічних явищ або незадовільні фармакокінетичні показники. У 2011 році в клінічних умовах досліджували ефективність та безпечність 4 нових оксазолідинонів: Тедизоліду фосфату, відомого раніше як Торезоліду фосфат (TR-701, DA-7218, ФК «Cubist Pharmaceuticals»), Радезоліду (Rx-01-667, RX-1741, ФК «Rib-X Pharmaceuticals»), Сутезоліду (PNU-100480, PF-02341272, ФК «Pfizer») та сполуки AZD5847 (AZD2563, ФК «AstraZeneca»).

Виразну антибактеріальну активність проти всіх клінічно значущих грампозитивних бактерій виявляє Тедизоліду фосфат, у тому числі відносно стійкого до Лінезоліду золотистого стафілококу [12, 13].

Ефективність препарату доведено двома етапами клінічного дослідження (ІІІ фаза) за участю пацієнтів, які страждають на гострі бактеріальні інфекції шкіри та м'яких тканин, порівняно з Лінезолідом (ESTABLISH-1, ESTABLISH-2). Дослідження Тедизоліду у тварин та людини свідчить про лінійний характер фармакокінетики як при одноразовому застосуванні, так і при введенні повторних доз [13, 14] та не залежить від способу введення (перо-

рального та внутрішньовенного) [15]. Після застосування, незалежно від способу введення, Тедизоліду фосфат швидко перетворюється на Тедизолід шляхом гідролізу фосфатної групи фосфатазою [13].

При дослідженні фармакокінетичних показників встановлено, що за умови перорального введення препарат швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту й виявляється в крові через 15,00 хв, максимальна концентрація ($C_{\max}$) препарату реєструється через 25,5–65,0 хв і складає 1,99 мкг/мл, період напіввиведення ($T_{1/2}$) – 10,6 год [16]. У здорових добровольців біодоступність при застосуванні *per os* у дозі 200 мг складала 91,00–91,47 % [13, 15]. При внутрішньовенному введенні Тедизолід визначається в крові через 1,00 хв, $C_{\max}$ реєструється через 7,85–12,10 хв [13]. З білками плазми крові зв'язується близько 89 % препарату, об'єм розподілення в 2–3 рази перевищує такий Лінезоліду [14, 17]. Значні концентрації виявляють у жировій тканині та м'язях [13]. Виводиться Тедизолід з організму переважно через кишківник (80–90 %), через нирки з сечею – до 1 % препарату [12, 16, 17]. Через 1 добу після введення Тедизолід у сечі та калі експериментальних тварин не визначається [13]. При 7-денному пероральному застосуванні в дозі 200 мг спостерігалася кумуляція препарату (близько 28 %) [15].

Отримані результати дали змогу FDA у 2014 році рекомендувати Тедизоліду фосфат (торгова назва – SIVEXTRO) для медичного застосування у хворих з інфекціями шкіри та м'яких тканин [18, 19]. Показання для клінічного використання Тедизоліду можуть бути розширені за умови отримання заявником позитивних результатів клінічного випробування (III фаза) препарату у хворих з тяжкою пневмонією [20, 21]. Дослідження розпочате в 2013 році.

Сьогодні завершене доклінічне вивчення нового препарату цього класу – Радезоліду. Цей представник оксазолідинонів характеризується більш широким спектром антимікробної активності порівняно з Лінезолідом. Антимікробна активність Радезоліду в експериментах *in vitro* у 2 рази перевищує

таку відносно стафілококів та в 4 та 16 разів – відносно стрептококів і ентерококів. До дії препарату чутливі ліноклітин-резистентні бактерії, метицилін-резистентні стафілококи та грамнегативні мікроорганізми. У I фазі клінічних випробувань встановлено фармакокінетичні показники препарату в здорових добровольців при одноразовому та повторному застосуванні (введення впродовж 14 днів). Ефективність та безпечність Радезоліду доведено в II фазі клінічних випробувань (2008–2010 рр.) у пацієнтів з пневмонією та інфекціями шкіри та м'яких тканин [22–25].

Перспективним для застосування в клінічній практиці є Кадазолід, який містить фторхінолоновий бічний ланцюг і характеризується виразною активністю проти *Clostridium difficile* [19, 26–30]. Сьогодні завершено дослідження II фази клінічних випробувань з встановлення ефективності пероральної форми препарату у хворих на діарею бактеріального генезу в дозах 250, 500 та 1000 мг. У дослідженні за участю 64 здорових добровольців досліджено фармакокінетику препарату при одноразовому введенні та повторних застосуваннях (2 рази на 1 добу впродовж 10 днів) у межах доз 30–3000 мг порівняно з плацебо. При одноразовому застосуванні концентрація препарату в плазмі крові була меншою ніж 3,3 нг/мл, при повторних дозах упродовж 10 днів – до 6,9 нг/мл. Так, при дослідженні фармакокінетичних показників Кадазоліду встановлено, що при одноразовому застосуванні *per os* у дозах 30, 300 та 3000 мг $C_{\max}$ препарату складає (геометрична медіана 95 %): 0,46 (0,22–0,99) нг/мл, 0,73 (0,50–1,07) нг/мл та 2,11 (1,45–3,07) нг/мл відповідно; $T_{\max}$ – 2,0 (2,0–4,0) год, 4,0 (4,0–12,0) год, 2,0 (1,0–2,0) год відповідно; AUC (нг · год/мл), геометрична медіана (95 %) – 0,75 (0,03–20,77), 3,13 (1,98–4,98), 20,35 (7,99–51, 86); $T_{1/2}$ (середнє геометричне) – при дозі 30 мг/кг не визначено, при дозах 300 мг/кг та 3000 мг/кг складає 2,85 (2,39–3,40) та 28,83 (12,19–68, 16) відповідно [31].

Результати випробування довели добру переносимість препарату в дозі

до 3000 мг 2 рази на 1 добу впродовж 10 днів. Найчастішим проявом негативної дії Кадазоліду був головний біль, тривалість та інтенсивність болю не залежала від дози.

У 2013 році розпочато III фазу клінічних випробувань (мультицентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження ефективності та безпечності Кадазоліду порівняно з Ванкоміцином [NCT01987895]) у хворих на бактеріальну діарею [32, 33]. Результати очікуються в 2016 році.

Виразну антибактеріальну активність виявлено в Посизоліду (AZD 5847, AZD 2563). Представник оксазолідиновів пригнічує життєдіяльність стафілококів, пневмококів, ентерококів, а також – збудника туберкульозу [34]. Інгібуючу дію Посизоліду досліджено *in vitro* відносно 802 аеробних мікроорганізмів, у тому числі чутливих та резистентних штамів *S. aureus*, коагулазонегативних стафілококів, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae* [35]. МІК відносно стафілококів, пневмококів та ентерококів відповідає такій Лінозоліду або в 2 рази менша. Представники родини *Enterobacteriaceae* та неферментуючі бактерії виявляють чутливість до дії Посизоліду в концентрації понад 128 мкг/мл [36]. Дія препарату відносно *Staphylococcus spp.* та *Enterococcus spp.* є бактеріостатичною, відносно *S. pneumoniae* – бактерицидною. Посизолід виявляє активність до збудника туберкульозу, що доведено *in vitro* та результатами досліджень на тваринах [37]. Проведено клінічні випробування Посизоліду (фаза I) з встановлення фармакокінетичних параметрів, безпечності та переносимості за участю здорових добровольців при пероральному введенні (1 раз на 1 добу впродовж 14 днів). У фазі II за участю 75 пацієнтів з вперше виявленим туберкульозом легень встановлено специфічну активність препарату в дозах 500 мг 1 раз на 1 добу, 500 мг 2 рази на 1 добу, 1200 мг 1 раз на 1 добу та 800 мг 2 рази на 1 добу впродовж 14 днів, а також вплив їжі на специфічну дію препарату [35]. Дані дослідження показали, що за фармакокінетичними показниками сполука характеризується

ся незначними відмінностями від Лінезоліду, зокрема, для Посизоліду притаманний більш тривалий період напіввиведення. У 2014 році завершено клінічні випробування (II фаза) Посизоліду в пацієнтів з уперше виявленим туберкульозом легень (NCT01516203). Результати ще не опубліковано [38].

Виразну бактерицидну активність відносно *Mycobacterium tuberculosis* проявляє також Сутезолід (PNU-100480). Ефективність Сутезоліду, фармакодинамічні та фармакокінетичні параметри при інфекційному процесі, зумовленому *M. tuberculosis*, встановлено в експериментах на мишах та в умовах клінічних випробувань [37, 39]. Безпечність препарату та фармакокінетичні параметри встановлено в I фазі клінічних випробувань, ефективність – у II фазі за участю хворих на легеневий туберкульоз. Дослідження завершено в 2012 році.

У доклінічних дослідженнях визначено антибактеріальні властивості, токсичність та безпечність нового оксазолідинону з циклічним амідразоновим циклом – LCB01-0371 («LegoChem Bio», Південна Корея). Новий оксазолідинон є більш активним проти грампозитивних патогенних мікроорганізмів [40]. У I фазі клінічних випробувань за участю здорових добровольців оцінено безпечність та переносимість LCB01-0371 [41, 42]. Інформація щодо початку II фази клінічних досліджень у доступних джерелах відсутня.

Натепер завершено клінічні дослідження фази I, у якій доведено безпечність та переносимість сполуки MRX-I при пероральному застосуванні в дозах 50, 100, 200, 400, 800, 1200, 1600 та 1800 мг. Встановлено, що сполука переважає Лінезолід за біодоступністю та має менш виражену токсичність. У доклінічних дослідженнях встановлено, що MRX-I виразно інгібує ріст та розмноження резистентних до антибіотиків грампозитивних бактерій, у тому числі *MRSA* і *VRE* (ванкоміцин-резистентні штами ентерококів), та має меншу токсичність, ніж Лінезолід [43, 44]. Спонсором заплановано дослідження II фази (код MRX-I-03) щодо вивчення безпечності та ефективності ліку-

Нові антимікробні препарати – оксазолідини

Сполука, препарат	Фірма-розробник	Етап дослідження	Спектр активності	Хімічна структура
Сивекстро (Тедизоліду фосфат, TR-700, TR-701, DA-7157)	«Cubist Pharmaceuticals» (США)	Клінічні випробування, фаза III (завершена), зареєстрований у США з 2014 р.)	Грам (+) бактерії (у тому числі MRSA)	
Кадазолід (ACT-79811)	«Actelion Pharmaceuticals» (Швейцарія)	Клінічні випробування, фаза III	Грам (+) бактерії, виразна активність відносно <i>C. difficile</i>	
Радезолід (RX-1741, RX-1_667)	«Melinta Therapeutics» («Rib-X Pharmaceuticals», США)	Клінічні випробування, фаза III	Грам (+) бактерії + <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> . + деякі інші грам (-)	
Сутезолід (PNU-100480, PF-02341272)	«Pfizer», (США)	Клінічні випробування, фаза II	Грам (+) бактерії + <i>M. tuberculosis</i>	
Посизолід (AZD5847, AZD2563)	«AstraZeneca» (Великобританія)	Завершена фаза II а	Грам (+) бактерії + <i>M. tuberculosis</i>	
LCB01-0371	«LegoChem Biosciences» (Південна Корея)	Завершена фаза I	Грам (+) бактерії, + <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	
MRX-I	«MicuRx Pharmaceuticals» (США)	Фаза I завершена, Фаза II (набір пацієнтів)	Грам (+) бактерії	

вання пацієнтів з гострими інфекціями шкіри та м'яких тканин порівняно з Лінезолідом [45].

Сьогодні на етапі доклінічних досліджень знаходяться 7 сполук, похідні оксазолідинових (табл. 3). У доклінічних дослідженнях оцінено антибактеріальну дію сполуки RBx-7644 (Ранбезоліду). Встановлено, що RBx 7644 за активністю відносно грампозитивних та грамнегативних анаеробів (бактероїдів, фузобактерій, пептострептококів,

кlostридій тощо) переважає Лінезолід [46]. Сполука також проявляє виразні антибіоплівкові властивості відносно стафілококів, переважаючи при цьому Ванкоміцин, Лінезолід та Квінуприс-тин/Дальфопристин [47].

На етапі доклінічних досліджень знаходиться сполука RBx-8700 («Ranbaxy Laboratories Limited», Індія) [48]. Виражена активність нового оксазолідинону відносно антибіотикорезистентних штамів *Mycobacterium avium* та

Нові похідні оксазолідионів

Сполука, препарат	Фірма-розробник	Етап дослідження	Спектр активності	Хімічна структура
Ранбезолід (RBx 7644)	«Ranbaxy Laboratories Limited» (Індія)	Доклінічні дослідження	Грам (+), більш виразна активність відносно анаеробів	
RBx-8700	«Ranbaxy Laboratories Limited» (Індія)	Доклінічні дослідження	Грам (+), <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium</i>	н/д
RWJ-416457	«Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development» (США)	Доклінічні дослідження	Грам (+), <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>	
LCB01-0062	«LegoChem Biosciences» (Південна Корея)	Доклінічні дослідження	Грам (+), (у тому числі <i>MRSA</i>)	
MRX-II	«MicuRx Pharmaceuticals» (США)	Доклінічні дослідження	Грам (+) мікроорганізми	н/д
DA-7867	«Dong-A Pharmaceutical Co., Yongin», (Корея)	Доклінічні дослідження	Аеробні та анаеробні Грам (+) бактерії, у тому числі <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. difficile</i> , <i>Nocardia brasiliensis</i>	
AM-7359	«Kyorin»/«Merck» (Японія/США)	Доклінічні дослідження	Широкий спектр дії, у тому числі <i>MRSA</i> , <i>VRE</i> , <i>PRS</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	

Примітка. н/д – дані відсутні.

M. tuberculosis [49], наявність бактерицидних властивостей при дослідженні *ex vivo* на інфікованих макрофагах [50] та ефективність за умов *in vivo* [51] свідчать про значну перспективність створення на основі RBx-8700 нового препарату для лікування туберкульозу.

У доклінічних дослідженнях (ФК «Johnson & Johnson») визначено антимікробні властивості нової сполуки RWJ-416457, яка виявляє активність відносно чутливої та резистентної грампозитивної мікробіоти. Сполука пригнічує ріст та розмноження

H. influenzae, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae*. RWJ-416457 проявляє активність відносно лінезолід- та ванкоміцинрезистентних штамів бактерій, у тому числі MRSA та MSSA (метицилін-чутливий *S. aureus*), у 4 рази перевищуючи за вираженістю інгібуючого ефекту Ванкоміцин. Ефективність сполуки доведено в експериментах на мишах, зокрема, при інфекції дихальних шляхів, зумовленій *S. pneumoniae*. На моделі системної стафілокової інфекції дія сполуки RWJ-416457 при дозі 1,5–5,0 мг/кг маси тіла/доба в 2 рази перевищувала таку Лінезоліду. В експериментах на тваринах встановлено, що при стафілококових ураженнях шкіри мишей сполука RWJ-416457 за ефективністю не поступалася Лінезоліду, а при пневмонії – у 4 рази перевищувала таку препарату порівняння [52].

Виразну антибактеріальну активність відносно клінічних штамів грампозитивних бактерій виявляє сполука LCB01-0062. Спектр дії сполуки включає MRSA, метицилін-стійкі коагулазонегативні штами стафілококу, а також VRE [53]. Активність сполуки в 4–8 разів перевищує таку Лінезоліду відносно грамнегативних бактерій. При дослідженні постантибіотичного ефекту встановлено, що сполука LCB01-0062 проявляє бактеріостатичну активність, тривалість якої складає 24 год. Ефективність LCB01-0062 доведено на моделі генералізованої інфекції в мишей, зумовленої *S. aureus*. Встановлено, що LCB01-0062 за ефективністю переважає Лінезолід [53].

На етапі доклінічних досліджень знаходиться нова сполука – MRX-II [19]. Порівняно з MRX-I новий представник оксазолідинонів MRX-II характеризується розширеним спектром антимікробної активності, який включає збудники нозокоміальних інфекцій. MRX-II виявляє виразну специфічну інгібуючу активність відносно *M. tuberculosis*. Особливістю дії сполуки є здатність порушувати ріст та розмноження полірезистентних штамів збудника туберкульозу [54].

Перспективним новим оксазолідиноном є сполука DA-7867, що переважає Лінезолід за активністю відносно MSSA, MRSA, коагулазонегативних стафілококів, VRE, стрептококів, у тому числі пеніцилін-резистентних штамів *S. pneumoniae* (PRS), *H. influenzae*, *M. catarrhalis* та анаеробних грампозитивних та грамнегативних паличок [55]. Особливої уваги заслуговує наявність у DA-7867 інгібуючого ефекту відносно резистентних штамів *M. tuberculosis* [56] та актиноміцетів *Actinomyces madurae* [57]. Сполука також виявилася більш ефективною за Лінезолід *in vivo* на моделі інфекції, викликаній *N. brasiliensis* [58]. Окрім антибактеріальної, антифунгальної активності, встановлені показники фармакокінетики як у здорових тварин, так і в щурів з цирозом печінки при пероральному та парентеральному шляхах введення [59].

Новий оксазолідинон AM-7359 є активним відносно лінезолід-резистентних штамів патогенів, має більш виразну активність *in vitro* відносно *S. aureus* та *E. faecium* [60], а також відносно полірезистентного золотистого стафілококу – *in vivo* [61].

У патенті WO-2005003087 [62] заявляються права на низку сполук класу оксазолідинонів, що проявляють більш виразну антибактеріальну активність порівняно з Лінезолідом. У доклінічних дослідженнях встановлено, що сполуки мають широкий спектр дії, який підтверджується даними МІК відносно 30 тест-штамів мікроорганізмів, у тому числі ванкоміцин-резистентних бактерій [62, 63].

Таким чином, аналіз літератури свідчить, що нові представники оксазолідинонів в експериментах *in vitro* виявляють активність відносно чутливих та резистентних до антибактеріальних засобів штамів мікроорганізмів. Дані доклінічних досліджень *in vivo* (ефективність, фармакокінетичні показники) та результати клінічних випробувань підтверджують доцільність впровадження нових оксазолідинонів у медичну практику.

1. Mukhtar T. A. Streptogramins, Oxazolidinones, and Other Inhibitors of Bacterial Protein / Mukhtar T. A., Wright G. D. // *Synthesis Chem. Rev.* – 2005. – V. 105. – P. 529–542.
2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – М., 2002. – 375 с.
3. Ефременкова О. В. Линезолид – первый препарат нового класса антибактериальных средств оксазолидинонов / Ефременкова О. В., Белоусов Ю. Б. // *Качественная клиническая практика.* – 2002. – № 2. – С. 2–11.
4. Mechanism of action of the oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions / Shinabarger D. L., Marotti K. R., Murray R. W. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1997. – V. 41. – P. 2132–2136.
5. Marchese A. The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent / Marchese A., Schito G. C. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2001. – V. 7 (Suppl. 4). – P. 66–74.
6. Jungbluth G. L. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview / Jungbluth G. L., Welshman I. R., Hopkins N. K. // *Pediatric Infectious Disease Journal.* – 2003. – V. 22, № 9. – P. S153–S157.
7. Черний В. И. Характеристика основных групп антибактериальных препаратов, применяемых в медицине критических состояний / Черний В. И. // *Новости медицины и фармации. Антимикробная и противовирусная терапия (236) (Тематический номер).* – 2008. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4831>
8. Сидоренко С. В. Антибактериальная терапия: кризис жанра или свет в конце тоннеля? / С. В. Сидоренко. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medcentre.com.ua/articles/Antibakterialnaya-terapiya-krizis-janra-43088>
9. Дяченко В. В. Линезолид в клинической практике / Дяченко В. В. // *Therapia.* – 2013. – № 1 (76). – С. 1–3.
10. Чувствительность к линезолиду и другим антибиотикам грамположительной микрофлоры из очагов посттравматических инфекционных осложнений / В. Г. Пернакова [таін.]. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/20351>
11. Murray R. W. Ribosomes from an oxazolidinone-resistant mutant confer resistance to eperezolid in a *Staphylococcus aureus* cell-free transcription-translation assay / Murray R. W., Schaadt R. D., Zurenko G. E. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – V. 42, № 4. – P. 947–950.
12. Skin and soft tissue concentrations of tedizolid (formerly torezolid), a novel oxazolidinone, following a single oral dose in healthy volunteers / Sahre M., Sabarinath S., Grant M. [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2012. – V. 40, № 1. – P. 51–54.
13. Ушкалова Е. А. Тедизолид – препарат нового поколения оксазолидинонов для лечения инфекций кожи и мягких тканей / Ушкалова Е. А. // *Фарматека.* – 2014. – № 6–14. – С. 9–12.
14. *In vitro* activity of TR-700, the active ingredient of the antibacterial prodrug TR-701, a novel oxazolidinone antibacterial agent / Schaadt R., Sweeney D., Shinabarger D. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – V. 53, № 8. – P. 3236–3239.
15. Human pharmacokinetics of TR-700 after ascending single oral doses of the prodrug TR-701, a novel oxazolidinone antibiotic / Bien P., Muonz K. A., Bohn J. [et al.] // 48th Annu. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. – Washington : DC, 2008.
16. Potential role of tedizolid phosphate in the treatment of acute bacterial skin infections / Urbina O., Ferrández O., Espóna M. [et al.] // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2013. – № 7. – P. 243–265.
17. Choi S. Activity of tedizolid phosphate (TR-701) in murine models of infection with penicillin-resistant and penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* / Choi S., Im W., Bartizal K. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – V. 56, № 9. – P. 4713–4717.
18. Prokocimer P. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial / Prokocimer P., De Anda C., Fang E. [et al.] // *JAMA.* – 2013. – V. 309, № 6. – P. 559–569.
19. Cristina d'Urso C. Pipeline of Known Chemical Classes of Antibiotics / Cristina d'Urso C, de Souza Mendes, Adelaide Maria de Souza Antunes // *Antibiotics.* – 2013. – V. 2, № 4. – P. 500–534.
20. Recent development of potent analogues of oxazolidinone antibacterial agents / Michalska K., Karpuk I., Krol M. [et al.] // *Biorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21, № 3. – P. 577–591.
21. Cubist Pharmaceuticals. Cubist Announces Submission of New Drug Application for Investigational Antibiotic Tedizolid for Treatment of Serious Skin Infections; Cubist Pharmaceuticals: Lexington, MA, USA. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://investors.cubist.com/Mobile/file.aspx?IID=4093793&FID=20265968>
22. Shaw K. J. The oxazolidinones: Past, present, and future / Shaw K. J., Barbachyn M. R. // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2011. – V. 1241, № 1. – P. 48–70.
23. Safety and Efficacy Study of Oxazolidinone to Treat Pneumonia [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00640926>
24. Structure-activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* strains possessing the cfr methyltransferase gene or ribosomal mutations / Locke J. B., Finn J., Hilgers M. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – V. 54, № 12. – P. 5337–5343.
25. Pucci M. J. Investigational Antimicrobial Agents of 2013 / Pucci M. J., Bush K. // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2013. – V. 26, № 4. – P. 792–821.
26. Shapiro S. Speculative strategies for new antibacterials: All roads should not lead to Rome / Shapiro S. // *J. Antibiot.* – 2013. – V. 66, № 7. – P. 371–386.

27. *In vitro* activity of cadazolid against clinically relevant *Clostridium difficile* isolates and in an *in vitro* gut model of *C. difficile* infection / Chilton C. H., Crowther G. S., Baines S. D. [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2014. – V. 69, № 3. – 697–705.
28. *In vitro* activity of MCB3681 against *Clostridium difficile* strains / Rashid M.U., Dalhoff A., Weintraub A. [et al.] // Anaerobe. – 2014. – P. 216–219.
29. Rempex Pharmaceuticals. ACT-179811 in patients with *Clostridium difficile* infection (CDI). – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01222702>
30. Lachowicz D. Antimicrobial susceptibility patterns of *Clostridium difficile* strains belonging to different polymerase chain reaction ribotypes isolated in Poland in 2012 / Lachowicz D., Pituch H., Obuch-Woszczatycski P. // Anaerobe. – 2014. – V. 31. – P. 37–41.
31. Cadazolid, a novel antibiotic with potent activity against *Clostridium difficile*: safety, tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects following single and multiple oral doses / Baldoni D., Gutierrez M., Timmer W. [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2013. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://jac.oxfordjournals.org/content/early/2013/10/07/jac.dkt401.full.pdf>
32. Karpiuk I. Looking for the new preparations for antibacterial therapy III. New antimicrobial agents from the quinolones group in clinical trials / Karpiuk I., Tyski S. // Przegl. Epidemiol. – 2013. – V.67, № 3. – P. 455–460.
33. Phase 3 Study With Cadazolid in CDAD. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01987895>
34. Bactericidal activity and mechanism of action of AZD5847, a novel oxazolidinone for treatment of tuberculosis / Balasubramanian V., Solapure S., Iyer H. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – V. 58, № 1. – P. 495–502.
35. AZD2563, a novel oxazolidinone: definition of antibacterial spectrum, assessment of bactericidal potential and the impact of miscellaneous factors on activity *in vitro* / Wookey A., Turner P. J., Greenhalgh J. M. [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2004. – V. 10, № 3. – P. 247–254.
36. Johnson A. P. *In vitro* activity of a novel oxazolidinone, AZD2563, against randomly selected and multiresistant Gram-positive cocci / Johnson A. P., Warner M., Livermore D. M. // J. Antimicrob. Chemother. – 2002. – V. 50, № 1. – P. 89–93.
37. *In vitro* and *in vivo* activity of three oxazolidinones against non-replicating *Mycobacterium tuberculosis* / Zhang M., Sala C., Dhar N. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – V. 58, № 6. – P. 3217–3223.
38. Phase 2a EBA Trial of AZD5847 (Randomized, Open Label, Multiple Dose Phase 2a Study of the Early Bactericidal Activity of AZD5847 in Adults With Pulmonary Tuberculosis. – 2012–2014. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01516203>
39. Pharmacokinetics and Whole-Blood Bactericidal Activity against *Mycobacterium tuberculosis* of Single Doses of PNU-100480 in Healthy Volunteers / Wallis R.S., Jakubiec W. M., Kumar V. [et al.] // J. Infect. Dis. – 2010. – V. 202, № 5. – P. 745–751.
40. *In vitro* and *in vivo* activities of LCB01-0371, a new oxazolidinone / Jeong J. W., Jung S. J., Lee H. H. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – V. 54, № 12. – P. 5359–5362.
41. A Phase I Clinical Study, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple Doses, Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, and Population Pharmacokinetics of LCB01-0371 in Healthy Male Subjects. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01842516?term=LCB01-0371&rank=1>
42. A phase I clinical study, randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose, dose escalation study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCB01-0371 in Healthy Male Subjects. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01554995?term=LCB01-0371&rank=2>.
43. *In vivo* Antibacterial Activity of MRX-I, a New Oxazolidinone / Li C-R., Zhai Q-Q., Wang X-K. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – V. 58, № 4. – P. 2418–2421.
44. Gordeev M. F. New Potent Antibacterial Oxazolidinone (MRX-I) with an Improved Class Safety Profile / Gordeev M. F., Yuan Z. Y. // J. Med. Chem. – 2014. – V. 57, № 11. – P. 4487–4497.
45. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MRX-I Versus Linezolid in Adult Subjects With Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02269319?term=MRX-I&rank=1>
46. Antianaerobe Activity of RBX 7644 (Ranbezolid), a New Oxazolidinone, Compared with Those of Eight Other Agents / Ednie L. M., Rattan A., Jacobs M. R. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2003. – V. 47, № 3. – P. 1143–1147.
47. *In vitro* activity of RBx 7644 (ranbezolid) on biofilm producing bacteria / T. Mathur, P. Bhateja, M. Pandya [et al.] // Int. Journal Antimicrob. Agents. – 2004. – V. 24. – № 4. – P. 369–373.
48. Engohang-Ndong J. Antimycobacterial drugs currently in Phase II clinical trials and preclinical phase for tuberculosis treatment / J. Engohang-Ndong // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2012. – V. 21, № 12. – P. 1789–800. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22991970>
49. *In vitro* Bactericidal Activity of Oxazolidinone, RBx 8700 against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex / M. Rao, R. Sood, S. Malhotra [et al.] // J. Chemother. – 2006. – V. 18, № 2. – P. 144–150.

50. Activity of RBx 7644 and RBx 8700, new investigational oxazolidinones, against *Mycobacterium tuberculosis* infected murine macrophages / Sood R., Rao M., Singhal S. [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2005. – V. 25, № 6. – P. 464–468.
51. Sharma P. *Tuberculosis : Current Research Trends* / Sharma P. – Allied Publishers, 2004. – P. 27. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://books.google.com.ua/books?id=ow0fV_ANIqcC&pg=PA27&lpg=PA27&dq=RBx-8700&source=bl&ots=h6b3OcrZHW&sig=RXAKwwe8bOzSkSbM_Nvlj-YKwUI&hl=uk&sa=X&ei=DJDCVJP7AYT8ywODy4GwDw&ved=0CE_YQ6AEwBQ#v=onepage&q=RBx-8700&f=false
52. *In vivo* Activity of the Pyrrolopyrazolyl-Substituted Oxazolidinone RWJ-416457 / Hilliard J. J., Fernandez J., Melton J. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – V. 53, № 5. – P. 2028–2033.
53. Antibacterial activity of LCB01-0062, a novel oxazolidinone / Jung S. J., Yun I. N., Park H. S. [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2012. – V. 40, № 6. – P. 539–543.
54. MicuRx Pharmaceuticals. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.healthiosx-change.com/page/micurx-pharmaceuticals-inc->
55. *In vitro* Activities of DA-7867, a Novel Oxazolidinone, against Recent Clinical Isolates of Aerobic and Anaerobic Bacteria / Yong D., Yum J. H., Lee K. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – V. 48, № 1. – P. 352–357.
56. *In vitro* Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates to Garenoxacin and DA-7867 / Vera-Cabrera L., Castro-Garza J., Rendon A. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – V. 49, № 10. – P. 4351–4353.
57. *In vitro* Activities of New Quinolones and Oxazolidinones against *Actinomyces madurae* / Vera-Cabrera L., Ochoa-Felix E. Y., Gonzalez G. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – V. 48, № 3. – P. 1037–1039.
58. Therapeutic Effect of a Novel Oxazolidinone, DA-7867, in BALB/c Mice Infected with *Nocardia brasiliensis* / Vera-Cabrera L., Daw-Garza A., Said-Fernandez S. [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis*. – 2008. – V. 2, № 9. – e289. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000289>
59. Excretion and Metabolism of DA-7867, a New Oxazolidinone, in Rats / Bae S. K., Kim E. J., Kwon J. W. [et al.] // *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. – 2005. – V. 26, № 2. – P. 67–75.
60. Overbye K. M. AM-7359 – a novel oxazolidinone with low resistance potential and potent activity against drug resistant pathogens / Overbye K. M., Mordekhay D. // *J. Chemother.* – 2007. – V. 19, № 3. – P. 249–255.
61. *In vivo* Efficacy of a Novel Oxazolidinone Compound in Two Mouse Models of Infection / Gill C. J., Abruzzo G. K., Flattery A. M. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – V. 51, № 9. – P. 3434–3436.
62. Patent WO 2005003087 A2. МПК C07D413/14, C07D413/00, C07D413/04, A61K31/422, C07D, C07D417/00, A61P31/04, C07D417/14, A61P31/00. – Appl. № PCT/IB2004/002131. – Filed: 28.06.2004. – Date of patent: 17.03.2005 / Agarwal S. K., Akella S. S. V., Magesh V., Mathiyazhagan K. [et al.] / Oxazole derivatives as antibacterial agents. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.google.com/patents/WO2005003087A2?cl=en>
63. Phillips O. A. Antibacterial agents: Patent highlights January 2005 to June 2005 / O. A. Phillips // *Curr. Opin. Invest. Drugs*. – 2005. – V. 6, № 8. – P. 768–780.

М. Л. Дронова, Н. О. Вринчану, Д. М. Дудікова

Інгібітори синтезу білка в клітинах мікроорганізмів. Оксазолідини

Представлені дані узагальнюють інформацію щодо сучасного стану розробки антибактеріальних засобів, які належать до класу оксазолідинових. Натепер до застосування в медичній практиці дозволено два препарати – Лінезолід (2000 р.) та Тедизоліду фосфат (2014 р.), що призначені для лікування пацієнтів з інфекціями, спричиненими грампозитивними коками.

На етапі клінічних досліджень знаходяться шість нових оксазолідинових, що мають деякі переваги порівняно з першими препаратами цього класу. Так, Радезолід та сполука LCB01-0371 характеризуються активністю відносно грамнегативних паличок, Кадазолід проявляє виражену інгібуючу дію відносно *Clostridium difficile*, а Сутезолід та Посизолід розглядаються як потенційні протитуберкульозні засоби. Для сполуки MRX-I не виявлено переваг щодо спектра антибактеріальної активності, проте результати досліджень свідчать про сприятливий фармакокінетичний профіль та меншу токсичність порівняно з Лінезолідом.

Подальший пошук нових оксазолідинових проводиться переважно з метою виявлення сполук, активних відносно як чутливих, так і полірезистентних штамів мікроорганізмів. Етап доклінічних випробувань сьогодні проходять сім сполук.

Наведений огляд літератури характеризує основні напрями розробки нових препаратів антибактеріальної дії на основі представників класу оксазолідинових та доцільність їхнього впровадження в клінічну практику.

Ключові слова: антибіотики, оксазолідини, мікроорганізми

М. Л. Дронова, Н. А. Врынчану, Д. М. Дудикова, А. С. Емсенко
Ингибиторы синтеза белка в клетках микроорганизмов. Оксазолидиноны

Представленные данные обобщают информацию о современном состоянии разработки антибактериальных средств, принадлежащих к классу оксазолидинонов. В настоящее время к применению в медицинской практике разрешены два препарата – Линезолид (2000 г.) и Тедизолида фосфат (2014 г.), которые предназначены для лечения пациентов с инфекциями, вызванными грамположительными кокками.

На этапе клинических исследований находятся шесть новых оксазолидинонов, обладающих некоторыми преимуществами по сравнению с первыми препаратами этого класса. Так, Радезолид и соединение LCB01-0371 характеризуются активностью в отношении грамотрицательных палочек, Кадазолид проявляет выраженное ингибирующее действие в отношении *Clostridium difficile*, а Сутезолид и Посизолид рассматриваются как потенциальные противотуберкулезные средства. Для соединения MRX-I не обнаружено преимуществ по спектру антибактериальной активности, однако результаты исследований свидетельствуют о благоприятном фармакокинетическом профиле и менее выраженной токсичности по сравнению с Линезолидом.

Дальнейший поиск новых оксазолидинонов проводится преимущественно с целью выявления соединений, активных в отношении как чувствительных, так и полирезистентных штаммов микроорганизмов. Этап доклинических испытаний в настоящее время проходят семь соединений.

Приведенный обзор литературы характеризует основные направления разработки новых препаратов антибактериального действия на основе представителей класса оксазолидинонов и целесообразность их внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: антибиотики, оксазолидиноны, микроорганизмы

M. Dronova, N. Vrynchanu, D. Dudikova, A. Yemsenko
Inhibitors of protein synthesis in microorganisms. Oxazolidinones

The presented data summarize the current state of research and development of oxazolidinones. Currently, two drugs are approved – Linezolid (2000) and Tedizolid phosphate (2014), they are indicated for the treatment of infections, caused by Gram-positive cocci.

There are six novel oxazolidinones under the clinical trials now. These compounds have some advantages as compared to the first drugs in this class. Thus, Radezolid and compound LCB01-0371 possess significant activity against Gram-negative rods, Cadazolid – against *Clostridium difficile* and both Sutezolid and Posizolid considered as potential antituberculosis drugs. Compound MRX-I demonstrates no advantage on the spectrum of antibacterial activity, but the evidence suggests an improved pharmacokinetic profile and less pronounced toxicity as compared to Linezolid.

The main trend in further research for new oxazolidinones has been focused on the investigation of compounds, exhibiting pronounced inhibitory activity against both susceptible and multiresistant strains. Currently, there are seven compounds undergoing preclinical trials.

This review describes the main directions in development of new antibacterial drugs, belonging to the oxazolidinone class and feasibility of their implementation in clinical practice.

Key words: antibiotics, oxazolidinones, microorganisms

Надійшла: 19.02.2015 р.

Контактна особа: Дронова Марія Леонідівна, аспірант, відділ фармакології протимікробних засобів, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Е. Потьє, м. Київ, 03680. Тел.: +38 0 44 456 83 32. Електронна пошта: ml.dronova@gmail.com

В. Д. Лук'янчук, І. В. Сімонова

Актопротектори: фармакологія та фармакотерапія

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: актопротектори, фізична працездатність, фармакологія, фармакотерапія

Високий темп життя в сучасному суспільстві, урбанізація населення, технологічний прогрес, постійне навантаження призводять до стресів людини та її перевтоми, як фізичної, так і психічної. Це викликає виникнення низки негативних наслідків, зокрема, постійної втоми, виснаження, різкого зниження захисно-адаптаційних механізмів організму, імунітету тощо, а також фізичної витривалості, яка відіграє ключову роль у виконанні роботи та її якості в багатьох сферах життя людини на належному високому рівні. Тому для підвищення фізичної та розумової діяльності людини за звичайних та, особливо, екстремальних умов використовують спеціальні лікарські засоби – актопротектори [1–5].

Актопротектори (лат. *Actus* – рух + *protectio* – захист) – препарати, що сприяють збереженню та підвищенню стійкості організму до фізичних навантажень без збільшення споживання кисню та теплопродукції, підвищують при цьому коефіцієнт корисної дії [5, 6].

Термін «актопротектори» був запропонований проф. Ю. Г. Бобковим, за визначенням якого актопротектори – це речовини невиснажливого типу дії для підтримки високої рухової активності в екстремальних умовах і підвищення працездатності. Сьогодні в літературі [4, 7–11] є й така трактовка даного терміна: «Актопротектори – це новий, невеликий поки клас стимуляторів фізичної працездатності, що впливають на багато органів і систем організму та перешкоджають розвитку втоми». Близьким до цього є визначення за Ю. Б. Булановим, «актопротекто-

ри – це група синтетичних препаратів, що перешкоджають розвитку втоми і підвищують працездатність» [12]. Окрім цього зустрічається визначення актопротекторів як препаратів для стимуляції працездатності, що підвищують резистентність організму до гострого кисневого голодування та високої температури навколишнього середовища [7, 10–13]. Тобто, актопротектори можна вважати окремим класом препаратів з поліфункціональним механізмом дії [11].

З огляду на більш детальне вивчення специфічних фармакологічних властивостей, актопротектори виділили в самостійну фармакологічну групу. Проте між актопротекторами та препаратами інших фармакологічних класів окреслити чітку різницю не завжди видається можливим [10–15]. Так, зокрема, актопротектори за фармакодинамікою багато в чому є схожими з адаптогенами. Адаптогени підвищують резистентність організму до несприятливих умов (стресу, гіпоксії, радіації, фізичної та розумової втоми, інтоксикації тощо), і таким чином, також як і актопротектори, покращують розумову та фізичну працездатність [16, 17].

Деякі автори [6, 7] вважають, що виділення актопротекторів в окремий клас фармакологічних речовин не є виправданим теоретично, а зумовлено практичними вимогами військової медицини. На думку С. Олійника та співавт. [4, 7] актопротектори слід розглядати як синтетичні адаптогени, які мають потужний позитивний вплив на фізичну працездатність. Це означає, що для більшої обґрунтованості класифікації лише деякі синтетичні адаптогени, які значно підвищують фізичну працездатність, можна назвати актопротекторами. Наприклад, похідні бензімідазолу, які зв'язані з бемітилом,

дибазол (бендазол), левамизол і афобазол у літературі [2, 3, 4] позиціонуються як адаптогени, але оскільки їхній вплив на фізичний стан та працездатність відсутній або мінімальний, то вони не можуть бути віднесені до актопротекторів [4, 7–9, 18, 19].

Актопротектори мають наступні фармакологічні особливості: 1) максимальна актопротекторна ефективність реалізується тільки тоді, коли їх вводять одразу після або до початку впливу екстремальних факторів; 2) найвиразніший актопротекторний ефект препаратів даної фармакологічної групи спостерігається в осіб з низькою або середньою стійкістю до екстремальних умов, і він практично відсутній в осіб з високою стійкістю організму; 3) стійкість до дії екстремальних чинників визначається якимось одним комплексом біохімічних процесів; 4) ефективність актопротекторів за екстремальних умов (фізичного навантаження, стресу, гіпоксії, ішемії, гіперемії, перевантаження тощо), у першу чергу, забезпечується завдяки їхньому впливу на механізми стійкості та опору організму, а не через дію цих негативних факторів [19–21].

Актопротектори можуть бути поділені на три групи залежно від їхнього хімічного складу:

- 1) похідні бензімідазолу (бемітил, етомерзол і т. д.);
- 2) похідні адамантану (бромантан, хлодантан, адемомл);
- 3) сполуки, що належать до інших хімічних класів (похідні тіазолоїндолу, похідні 3-гідроксипіридину, похідні нікотинової кислоти, хітозан і т. ін.) [4, 11, 19].

З огляду на те, що фармакологічна дія актопротекторів багато в чому переживається з дією адаптогенів, антигіпоксантів, ноотропних засобів тощо, запропоновано й іншу класифікацію [1, 4, 5, 7]:

- 1) специфічні актопротектори – похідні імідазолу (бемітил, етомерзол, томерзол) і адамантану (бромантан, хлодантан); усі названі препарати в Україні не зареєстровані;
- 2) синтетичні метаболітні препарати з енергізуючим типом дії (АТФ-

ЛОНГ, мілдронат, риметазидин, мексидол, віта-мелатонін та ін.);

- 3) вітамінні препарати групи В, С, Р, Е (монопрепарати та їхні комбінації – «Кардонат», «Вітам», «Енеріон» та ін.);

- 4) препарати природного походження;

4.1) рослинні адаптогени – настоянки та рідкі екстракти женьшеню, лимонника китайського, ехінацеї пурпурової, родіоли рожевої, левзеї сафлоровидної та ін., а також їхні таблетовані препарати («Іммунал», «Екдистен»), комплексні («Поллентар» та ін.), настоянки («Кардіф», «Кардіотон», «Ідистон»);

4.2) адаптогени тваринного походження – «Пантокрин», «Рантарин», «Цигапан» та ін.;

4.3) інші препарати рослинного походження – спіруліна.

Актопротектори характеризуються різноманітними фармакологічними ефектами (рис. 1.), які спрямовані на розширення функціональних можливостей організму здорової людини, не завдаючи при цьому шкоди здоров'ю. Препарати цієї групи значно підвищують переносимість навантажень різного генезу, прискорюють процеси адаптації, запобігають негативним впливам надмірних фізичних навантажень, підвищують стійкість організму до дії високих і низьких температур, а також до спраги, голоду, інфекцій, радіації, стимулюють захисно-адаптаційні механізми організму [1, 7, 10–14, 21–25].

Проте центральними фармакологічними властивостями актопротекторів є покращання фізичної та розумової працездатності, стійкості організму до надвеликих фізичних навантажень. Саме тому препарати даної фармакологічної групи набули широкої популярності в спортивній та військовій медицині, медицині катастроф, медицині екстремальних станів, авіаційній та космічній медицині, морській медицині, медицині глибоководних робіт та аварійно-рятувальної справи, а також їх застосовують для покращання оперативної діяльності [9, 23–27].

Наразі відомо [10–13], що за звичайних умов людина може використовувати



лише до 35 % своїх фізичних можливостей, при штучній активації сил організму – до 65 %. Так, розширити фізичні можливості здатні лікарські засоби, зокрема, актопротектори, що й дозволило їх застосовувати в спортивній фармакології [11, 27–29].

Підґрунтям для цього було те, що застосування психостимуляторів, стероїдних анаболіків та гормоноподібних речовин, діуретиків та ін. з метою підвищення працездатності спортсменів заборонено Всесвітнім антидопінговим комітетом (WADA), а вживання полівітамінів комплексів, здатних стимулювати енергетичні та пластичні процеси, необхідні для м'язової діяльності, обмежене побічними та алергічними ускладненнями й недостатньо високим стимулюючим потенціалом [26–30].

Варто наголосити, що актопротектори до допінгових засобів не належать, і при раціональному застосуванні вони здатні підвищити працездатність у 1,5–2,0 разу. Також, на відміну від анаболічних стероїдів, актопротектори не впливають на власний гормональний фон людини, не порушують функції печінки, жовчного міхура, підшлункової залози та ін., а також вони характеризуються мінімальною токсичністю; повністю виключена ймовірність виникнення стійкого звикання [31, 32].

Для підтримки високого рівня фізичної працездатності організм переорієнтовується отримати якомога більше глюкози з проміжних продуктів

(молочної кислоти) і продуктів життєдіяльності (амінокислот, піровиноградної кислоти, гліцерину, жирів і т. ін.), тобто активується процес гліюконеогенезу. При застосуванні актопротекторів новоутворення глюкози в організмі посилюється, оскільки вони вибірково стимулюють синтез гліюконеогенезу в печінці, нирках і кишечнику. Актопротектори підвищують енергетичний потенціал організму в цілому, віддаляють розвиток втоми і дозволяють виконати більший обсяг фізичної роботи. Таким чином підвищується загальна та спеціальна витривалість, а розвиток втоми пролонгується. При цьому актопротектори підвищують проникність клітинних мембран для глюкози, що сприяє підвищенню енергетичного потенціалу клітин [4, 5, 33, 34].

Автори [35–37] відносять актопротектори до анаболізуючих засобів нестероїдної структури (анаболіків непрямої дії), оскільки, не збільшуючи безпосередньо м'язову масу, вони сприяють підвищенню загальної працездатності, а також зростанню ККД тканинного дихання.

Однією з важливих особливостей дії актопротекторів є їхня здатність зберігати фізичну працездатність за умов екстремальних теплових навантажень. Корекція гіпертермії даними препаратами проявляється нормалізацією енергетичного обміну, стабілізацією окисного фосфорилування, гальмуванням перекисного окиснення, мембрано-протекторною дією [5, 7, 8, 29].

Актопротектори також оптимізують функціональний стан людини і за умов гіпотермії шляхом впливу на дофамінергічну систему. Вони підвищують резистентність тканин до шкідливої дії холоду, що забезпечує підтримання специфічних функцій клітин навіть при вираженому охолодженні організму. Особливість актопротекторів полягає в тому, що вони діють не на системному, а на клітинному рівні [24–26, 30].

Важливо зазначити такий фармакодинамічний ефект актопротекторів, як здатність стимулювати функції головного мозку, активувати таким чином психічну та фізичну діяльність, підвищувати при цьому витривалість і темп інтелектуальної діяльності. Препарати цієї групи мають високу антигіпоксичну активність і позитивний вплив на енергетичний обмін у головному мозку, а тому й ефективні в лікуванні астеничних станів [1, 5, 19–24].

Також актопротектори знайшли своє місце і в клінічній психофармакології, психіатричній практиці, оскільки вони проявляють позитивний фармакотерапевтичний ефект при депресивних розладах. На відміну від інших психотропних засобів, ці препарати мають низьку токсичність, не викликають лікарську залежність, безсоння, неспокій, психомоторне збудження та зменшення ставової потенції [7, 11–18, 38].

В основі механізму психостимулюючої дії актопротекторів у більшості випадків лежить центральний симпатоміметичний ефект, зумовлений викидом ендогенних катехоламінів із пресинаптичної мембрани, пригніченням зворотного захоплення медіатора та збільшенням його концентрації в синаптичній щілині, гальмуванням активності МАО, а також прямим впливом на постсинаптичні адренорецептори [35–39].

Основною перевагою актопротекторів на відміну від психостимуляторів, є те, що актопротектори не збільшують споживання кисню або виділення тепла і, на відміну від ноотропних засобів, можуть водночас не тільки покращити розумову, але й підвищити фізичну працездатність [5, 7, 13].

Не менш важлива роль актопротекторів і в профілактиці гіпоксичних

станів, що пояснюється перебудовою обмінних процесів, напрацюванням структурних білків і ферментів, що визначають енергозабезпечення тканин [7, 9]. Експериментальні та клінічні дані свідчать, що за протигіпоксичним ефектом актопротектори можна порівнювати з антигіпоксантами [1]. Більш того, актопротектори попереджають формування гіпоксії при інтенсивних фізичних навантаженнях, а також при недостатньому вмісті кисню в повітрі, що вдихається (тренування в середньогір'ї), та адаптації до нових умов зовнішнього середовища (у тому числі кліматичної адаптації) [40, 41].

Наведені факти ще раз підкреслюють актуальність та важливість використання вже існуючих та розробку нових актопротекторних засобів.

Останніми роками синтетичним шляхом було отримано нові хімічні сполуки з актопротекторними властивостями, які можна поділити на 2 групи: похідні гуанілтіосечовини та похідні 2-меркапто-бензімідазолу [42–47].

З числа лікарських засобів, які мають актопротекторну дію, найвідомішими є бемітил, актовегін, стимул, танакан, сулодексид, мелаксен [1, 4, 7, 43, 47].

Класичним препаратом-актопротектором є бемітил – 2-етилтіобензімідазолу гідробромід (рис. 2), який був впроваджений у медичну практику в 1983 році. Ця сполука близька за будовою до пуринових основ нуклеїнових кислот – аденіну та гуаніну [4].

Широке використання бемітилу в медицині зумовлено різноманітними фармакологічними ефектами, що наведено на рисунку 3.

Він застосовується при різних патологіях – органічному ураженні мозку (травматичного та інфекційного генезу з астеничними проявами), при хронічних неспецифічних захворюваннях

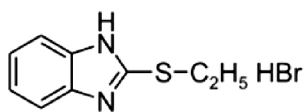


Рис. 2. Хімічна структура бемітилу [4]



дихальних шляхів (активує репаративні процеси в бронхіальному епітелії, посилює очисну функцію мукоциліарного апарату), астеничних станах у здорових осіб внаслідок перевтоми [48–52].

Бемітил також застосовується при ішемічній хворобі серця (сприятливо впливає на метаболізм міокарда); для стабілізації та прискорення репаративних процесів (підвищує активність антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази і каталази); інфекціях (гострий гепатит – швидше відновлюється маса печінки, зменшується вираженість і тривалість порушень її функції), інтоксикації в післяопераційний період; неврозх (особливо неврастенії) [53, 54].

Бемітил також має імуностимулюючу дію, прискорює процес одужання при різних захворюваннях, призводить до появи відчуття бадьорості, підвищення активності, розумової та фізичної працездатності, а також використовується здоровими особами при перевтомі й для підвищення працездатності, особливо фізичної, за екстремальних умов (гіпоксії, перегрівання і т. ін.) [53–57].

На відміну від психостимуляторів, препарат оптимізує процеси збудження

та гальмування в центральній нервовій системі, і, таким чином, має психогармонізуючу дію. Це препарат метаболічної дії, в основі якого лежить активуючий вплив на процеси окиснення та енергоутворення, що й зумовлює його протигіпоксичний ефект [58, 59]. Ця особливість дозволяє його широко використовувати при лікуванні неврозів, астенії та інших патологічних станів, що характеризуються розвитком гіпоксії нервової тканини. Він підвищує інтенсивність локального мозкового кровотоку та сприяє збільшенню споживання кисню нервовою тканиною [54, 55, 57].

В узагальненому вигляді механізм дії бемітилу полягає в активації синтезу РНК і білків як ферментативних, так і структурних, у різних, у тому числі імункомпетентних, клітинах. Бемітил активує синтез ферментів глюконеогенезу, що забезпечують утилізацію лактату – фактора, що обмежує дію й ресинтез вуглеводів – найважливіших джерел енергії при інтенсивних навантаженнях, що веде до підвищення фізичної працездатності. Посилюється утворення мітохондріальних ферментів і структур-

них білків мітохондрій, що забезпечує збільшення енергопродукції та підтримання високого ступеня супряження окиснення з фосфорилуванням. Підтримка високого рівня синтезу АТФ при дефіциті кисню сприяє вираженій антигіпоксичній і протиішемичній активності препарату [55–58].

Що стосується фармакокінетики бемітилу, то він та інші похідні імідазолу повністю, але повільно всмоктуються в травному тракті. Прискорює всмоктування препарату їжа, яка насичена вуглеводами. Бемітил та його метаболіти після біотрансформації в печінці виводяться переважно з сечею [59, 60].

При дослідженні фармакокінетики бемітилу в мозковій тканині виявлено, що процеси перерозподілу бемітилу із плазми крові до мозку забезпечують його насиченість більш високими концентраціями препарату, ніж у плазмі крові, що пояснюється високою ліофільністю препарату. Також були встановлені кореляції між рівнем бемітилу в мозку та величинами локального мозкового кровотоку, парціальним тиском кисню та імпульсною активністю нейронів у сомато-сенсорній корі головного мозку щурів, що свідчить про покращання циркуляторно-метаболического забезпечення мозкової тканини бемітилом [59, 60].

Проте бемітил та інші похідні імідазолу можуть проявляти побічні ефекти: диспепсичні розлади (нудоту, особливо при прийомі натщесерце, рідко – блювання, неприємні відчуття в області шлунка та/або печінки), головний біль, гіперемію обличчя, психоактивуючу дію (афективна лабільність, дратівливість, зменшення глибини та тривалості нічного сну) [55–57].

Натепер лише дві сполуки серед усіх актопротекторів дозволені для застосування: бемітил (торгова назва: «Антихот», сертифікований в Україні як харчова добавка) і бромантан (торгова назва: «Ладастен», сертифікований в Росії як лікарський засіб). Клінічне застосування актопротекторів бензімідазолу та адамантану подібне, але їхня фармакокінетика та механізми дії різні [4, 7, 61].

Похідне аміноадамантану – бромантан, що характеризується стимулюючим і анксиолітичним ефектами, підвищує фізичну та психічну працездатність, уповільнює розвиток втоми, прискорює відновлення в звичайних та ускладнених гіпоксією й гіпертермією умовах, сприяє поліпшенню мнестичних процесів, навчання; покращує координацію рухів, підвищує температуру тіла, має нейросихоактивуючу дію (тому його іноді відносять до психоomotorних стимуляторів), проявляє антагонізм відносно седативної дії транквілізаторів, має позитивну інотропну дію без впливу на хронотропну функцію серця і системний артеріальний тиск. Встановлено позитивний вплив бромантану на показники психофізіологічного стану – обсяг і стійкість уваги, складну сенсомоторну реакцію, параметри успішності операторської діяльності [61, 62].

В основі механізму дії бромантану лежить здатність підвищувати активність деяких центрів ЦНС (ядер гіпоталамуса, гіпокампа). Препарат не має вираженої дії на адренергічні медіатори, а реалізує активуючі властивості через дофамінергічну систему. Припускають також наявність центральних серотонінблокуючих ефектів. Певну роль у реалізації фармакологічної дії бромантану відіграють його антирадикальні та мембранопротекторні властивості. Актопротекторна дія бромантану посилюється при його сумісному застосуванні з бемітилом. Важливим є те, що бромантан виділяється серед препаратів своєї групи майже відсутністю небажаних побічних ефектів [63, 64].

Бромантан (ладастен) за хімічною структурою є N-(2-адамантил)-м- (парабромфеніл) аміном. При пероральному введенні препарат швидко, але неповністю всмоктується з шлунково-кишкового тракту в кров (біодоступність становить 42 %) і у великій кількості розподіляється по органах і тканинах, але при цьому досить повільно виводиться з організму. Депонується в жировій тканині. Швидкість всмоктування бромантану зі шлунково-кишкового тракту в жінок значно вища, відповідно період напіврозпаду коротший, ніж у чоловіків. Час досягнення макси-

мальної концентрації бромантану в крові в жінок у середньому становить 2,75 год, а в чоловіків – 4 год. Метаболізується препарат у печінці, а елімінація його відбувається переважно позанирковим шляхом. Після одноразового прийому препарат виявляється в крові через 30 хв, максимальний ефект досягається через 1–2 год, тривалість дії – 4–6 год. На тлі курсового прийому ефект зазвичай наростає в перші 3–5 днів, потім стійко підтримується на досягнутому рівні [61–64].

Похідні імідазолу мають також незначну ноотропну, антиоксидантну, імунomodуючу, репаративну дії [65, 66].

Похідні імідазолу за хімічною структурою подібні до пуринових основ. Тому, впливаючи на геном клітини, вони стимулюють нуклеїновий обмін, посилюють синтез, у першу чергу, РНК і білків-ферментів, особливо ферментів глюконеогенезу й окисного фосфорилування. Препарати стимулюють, насамперед, анаеробну енергопродукцію, утворення АТФ, ресинтез глюкози (більше в печінці та нирках) з продуктів розпаду вуглеводів – лактату та пірувату, а також з гліцерола й амінокислот. При надмірному фізичному навантаженні похідні імідазолу сприяють утилізації молочної кислоти, яка знижує працездатність, що пов'язано з циклом Корі та глюкозоаланіновим циклом. При цьому відбувається нейтралізація та виведення не тільки лактату, але й азотистих продуктів розпаду (аміаку та ін.) [34, 65, 66].

Також не менше важливим серед групи актопротекторів є препарат АТФ-ЛОНГ. Його розробці сприяв той факт, що в період підготовчого тренувального циклу відбувається виснаження внутрішньоклітинного вмісту макроергічних сполук, тобто, у результаті збільшення інтенсивності фізичних і психічних навантажень зменшується рівень АТФ, а даний препарат дозволяє інтенсифікувати енергетичний обмін (біосинтетичні процеси превалюють над утилізацією) [8, 26, 65].

Цикл пуринових нуклеотидів є однією з ключових ланок регуляції метаболічної активності клітини. Екзогенний аденозинтрифосфат, що вводиться у вигляді натрієвої солі, проявляє вазо-

дилатуючі властивості внаслідок утворення аденозину, змінюється співвідношення надходження та відтоку метаболітів і функціональний стан різних органів. АТФ-ЛОНГ є більш стійким до впливу дезамінази, має більшу спорідненість до пуринових рецепторів і сприяє підвищенню працездатності. Одночасно цей препарат, як і похідні імідазолу, має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу дію, стимулює синтез білка, активує ферментативні процеси, роботу іонних насосів [34, 66].

Актопротекторні властивості виражені також у мілдронаті, хоча, за даними деяких експериментальних досліджень [26], він поступається АТФ-ЛОНГ. Мілдронат, структурний аналог безпосереднього попередника карнітину – убутиробетаїну, інгібує карнітинзалежне окиснення жирних кислот. При підвищеному фізичному навантаженні, що супроводжується посиленою мобілізацією ліпідів, мілдронат стимулює карнітин-незалежний кетогенез на тлі інгібування карнітинзалежного шляху, що призводить до підвищення метаболічної доступності ацетил-КоА і компенсаторного посилення гліколізу. При цьому відбувається перемикання на утилізацію глюкози, яка є основним енергетичним субстратом у тканинах життєво важливих органів і, насамперед, головного мозку. Препарат таким чином проявляє імунomodуючий, вазоактивний та антиоксидантний ефекти. При його використанні значно підвищується витривалість організму до підвищених фізичних навантажень, відновлюється мозковий кровообіг, поліпшується мікроциркуляція. Це забезпечує також стійкість до гравітаційних факторів, гіпоксії, стресу різного генезу [65].

Актопротекторну дію має мексидол. Як похідне бурштинової кислоти препарат підвищує резистентність організму до фізичного навантаження та різних екстремальних факторів, при цьому реалізується антиоксидантна, антигіпоксична, мембранопротекторна його дії [66].

Механізм дії мексидолу принципово відрізняється від традиційних нейропсихотропних препаратів відсутністю в нього специфічного зв'язування з рецеп-

торами. Мексидол є інгібітором вільнорадикальних процесів, перекисного окиснення ліпідів, він активує супероксиддисмутазу, підвищує вміст полярних фракцій ліпідів фосфотидилсерину та фосфотидилінозиту, зменшує в'язкість ліпідного шару й збільшує текучість мембрани, активує енергосинтезуючі функції мітохондрій [66, 67].

Мексидол призводить до конформаційних змін білкових макромолекул синаптичних мембран, унаслідок чого препарат модулює активність мембранозв'язаних ферментів, іонних каналів і рецепторних комплексів, зокрема, бензодіазепінових, ГАМК, ацетилхолінових, посилює їхню здатність до зв'язування з лігандами та підвищує активність нейромедіаторів і активує синаптичні процеси. Поряд із цим, мексидол має виражену гіполіпідемічну дію, зменшує рівень загального холестерину й ліпопротеїдів низької щільності та збільшує вміст ліпопротеїдів високої щільності [67].

Таким чином, механізм актопротекторної дії мексидолу визначають насамперед його антиоксидантні властивості, здатність активувати енергосинтезуючі функції мітохондрій, модулювати роботу рецепторних комплексів та проходження іонних струмів, завдяки чому препарат впливає на ключові ланки патогенезу низки захворювань, має незначні побічні реакції та низьку токсичність.

Ще одним препаратом з актопротекторною активністю та вираженими психоактивуючими властивостями є метапрот (2-етилтіобензімідазолу гідробромід), хоча його відносять до групи антиастенічних засобів. Він має ноотропну, антигіпоксичну, антиоксидантну, імуномодулюючу активність, здатність підвищувати розумову й фізичну працездатність, особливо при астеничних станах [68, 69].

Механізм дії метапроту полягає в активації синтезу РНК, а також ферментних та імунокомпетентних білків. Відбувається активація синтезу ферментів глюконеогенезу, які забезпечують утилізацію лактату й ресинтез вуглеводів, що сприяє підвищенню фізичної працездатності. Також посилюється енергопродукція та підтримується високий ступінь супраження

окиснення з фосфорилюванням. Збереження високого рівня синтезу АТФ при дефіциті кисню забезпечує виражену антигіпоксичну та протиішемічну активність. Метапрот також характеризується антиоксидантною активністю. Підвищує стійкість організму при впливі екстремальних факторів – фізичному навантаженні, стресі, гіпоксії, гіпертермії. Особливістю препарату є те, що він підвищує працездатність при фізичному навантаженні та має виражену антиастенічну дію, прискорюючи процеси відновлення після екстремальних впливів [68–72].

Актопротекторний ефект має Вітамелатонін – синтетичний аналог мелатоніну. Мелатонін регулює адаптогенні властивості організму, біологічні цикли «сон-бадьорість», циркадні ритми через нейрогуморальні механізми ЦНС. Препарат підвищує фізичну та розумову працездатність, зменшує прояв стресових реакцій. Вітамелатонін має антиоксидантний, мембраностабілізуючий, імуномодулюючий ефекти. Його призначають для підвищення розумової та фізичної працездатності, профілактики й лікування стресових станів [1, 4, 7, 68].

Актопротекторний ефект проявляє спіруліна. Вона в значних кількостях містить замінні амінокислоти (глутамінову, аспарагінову кислоти, аланін, аргінін), незамінні амінокислоти (лейцин, ізолейцин, лізин, фенілаланін, треонін, валін), а також вуглеводи, органічні кислоти (бурштинову, фумарову та ін.), ненасичені жирні кислоти (ліноленову тощо), ізопреноїди, які суттєво впливають на активність ферментів, синтез нуклеїнових кислот; рослинні гормони (фітогормони), ферменти (в основному супероксиддисмутазу), індольні сполуки, фенольні сполуки, вітаміни (значний уміст ціанокобаламіну, тіаміну, рибофлавіну, біотину, кислоти пантотенової), пігменти (хлорофіл, каротиноїди та ін.), катіони калію, кальцію, натрію, магнію тощо. Нарівні з актопротекторними, антиоксидантними, антигіпоксичними властивостями препарат має нейро-, кардіо-, гепатопротекторний, гіполіпідемічний, гіпоглікемічний, гемопоетичний, імуномодулюючий вплив, стабілізує мікрофлору кишечника.

Разом з тим, спіруліна внаслідок високого вмісту чужорідного білка також може викликати алергічні розлади, прояви гіперчутливості, зазвичай у вигляді висипів на шкірі [3, 5, 7].

Серед актопротекторів можна виділити ще пікамилон (нікотиноїл гамма-аміномасляної кислоти). Препарат стимулює окисно-відновні процеси, підвищує споживання кисню й глюкози нервовою тканиною, після ішемії сприяє відновленню процесів утилізації енергетичних субстратів, запобігає наростанню концентрації молочної кислоти. Пікамилон має виражену судинорозширюючу дію в поєднанні з ноотропним та транквілізуючим ефектами. Даний препарат підвищує фізичну працездатність та сприяє її відновленню, розширює межі адаптації та зменшує ступінь дезадаптаційних процесів при виснажуючих навантаженнях [6–8, 73, 74].

Під впливом пікамилону збільшується мозковий кровоток, що зумовлено зниженням тону судин мозку, вираженим впливом на рефлекторні скоротливі реакції церебральних судин. Також препарат має ендотеліопротекторний ефект, що пов'язано з включенням до структури молекули ГАМК нікотинової кислоти, яка чинить пряму міорелаксуючу дію на стінку судин і поліпшує фармакокінетичні властивості ГАМК. Пікамилон запобігає розвитку системної ендотеліальної дисфункції [75].

Стимол – комбінація L-цитруліну та малату, яка активізує механізм утворення енергії на клітинному рівні. Малат стимулює цикл Кребса, включаючись у процес неоглюкогенезу, знижує рівень лактату в крові та тканинах, запобігаючи розвитку молочнокислого ацидозу, і підвищує рівень АТФ. Цитрулін – це одна з амінокислот, що бере

участь у циклі сечовини, активує утворення та виведення сечовини з організму. Таким чином, Стимол сприяє утилізації лактату, аміаку й утворенню енергії, переводячи клітину на більш високий енергетичний рівень. Це може бути корисним при лікуванні психічної, постінфекційної, післяопераційної астенії, астенії в осіб похилого віку, астенії ендокринного походження (при цукровому діабеті), а також у лікуванні астенії після інтенсивних фізичних навантажень, у тому числі в спортсменів (для усунення м'язового болю та судом, обумовлених накопиченням лактату), і для відновлення організму після перевтоми. Стимол також використовується для симптоматичного лікування функціональної астенії, що супроводжується загальною слабкістю, емоційною лабільністю, хронічною втомою, низькою працездатністю, сонливістю [4, 8, 11, 70].

Таким чином, у сучасному світі з швидким темпом життя попередження втоми та підтримка фізичної та розумової працездатності на належному рівні мають дуже велике значення. Тому актопротектори, що є відносно новою фармакологічною групою препаратів, набувають все більшого застосування. Враховуючи те, що лікарські засоби, які виявляють актопротекторну активність, нині представлені малочисельною групою на фармакологічному ринку й мають низку побічних дій, актуальним є пошук нових речовин цієї фармакологічної групи. Проблеми пошуку, розробки та вивчення набувають ще більшої актуальності з огляду на сучасні умови, коли особистий склад Збройних Сил України під час ведення бойових дій потребує всілякої підтримки, у тому числі фізичного стану на тлі перевантаження організму в екстремальних ситуаціях за допомогою високоєфективних та безпечних фармакологічних засобів.

1. Малахов В. А. Актопротекторы / В. А. Малахов, Е. С. Ромелашвили // Неврология. – 2011. – № 4 (360). – С. 39–42.
2. Каркищенко Н. В. Фармакология процессов адаптации и переносимости предельных нагрузок в спорте и режимах работы «до отказа»: второй тайм для дженериков / Каркищенко Н. В. // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С. 6–23.
3. Спортивная фармакология и диетология / Под ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной. – М. : Диалектика, 2008. – 258 с.
4. Oliynyk S. The Pharmacology of Actoprotectors: Practical Application for Improvement of Mental and Physical Performance / S. Oliynyk, S. Oh // Biomolecules Therapeutics. – 2012. – V. 20, № 5. – P. 446–456.

5. Кулиненко Д. О. Справочник фармакологии спорта / Д. О. Кулиненко, О. С. Кулиненко. – М. : Сов. спорт, 2012. – 455 с.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – [16 изд., перераб., испр. и доп.]. – М. : Новая волна, 2012. – 1216 с.
7. Фармакология спорта / Горчакова Н. А., Гудивок Я. С., Гунина Л. М. [и др.]; под общ. ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфуллы. – К. : Олимпийская литература, 2010. – 640 с.
8. Фармакология: учебник для студентов высших учебных заведений: перевод с укр. языка / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, В. Д. Лукьянчук [и др.]; под ред. проф. И. С. Чекмана. – Винница : Нова Книга, 2013. – 792 с.
9. Степанюк Г. І. Вплив похідних тетразолу[1,5-с]хіназоліну на фізичну витривалість щурів при різних температурних режимах / Г. І. Степанюк, О. Ю. Тозюк, Н. Г. Чорноіван // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 81–85.
10. Кулиненко Д. О. Справочник фармакологии спорта. Лекарственные препараты спорта / Д. О. Кулиненко, О. С. Кулиненко. – М. : СпортАкадемПресс, 2002. – 292 с.
11. Фармакологическая коррекция утомления / Ю. Г. Бобков, В. С. Виноградов, В. Ф. Катков [и др.]. – М. : Медицина, 1984. – 208 с.
12. Буланов Ю. Б. Анаболические средства / Ю. Б. Буланов. – М. : 1993. – С. 57.
13. Фармакология. Руководство к лабораторным занятиям: учебное пособие / Р. Н. Аляутдин, Т. А. Зацепилова, Б. К. Романов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 704 с.: ил.
14. Каркищенко Н. Н. Клиническая и экологическая фармакология в терминах, понятиях / Н. Н. Каркищенко. – М. : Медгиз, 1995. – 304 с.
15. Пат. 2163137 Российская Федерация, МПК А61К35/78. Средство, повышающее работоспособность и препятствующее снижению иммунитета / Слепышева И. А.; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «Эмпирио Медика»; Слепышева Ирина Алексеевна. – № 99126857/14; заявл. 27.12.1999; опубл. 20.02.2001, Бюл. № 10.
16. Мякота И. М. Сравнительное изучение фармакокинетики и цереброваскулярных влияний актопротекторов: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» / Мякота Ирина Михайловна; ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Ростов-на-Дону, 2006. – 20 с.
17. Методы исследования и фармакологической коррекции физической работоспособности человека / Л. А. Гридин, А. А. Ахалайнен, А. В. Богомолов [и др.]. // Под ред. академика РАН И. Б. Ушакова. – М. : Медицина, 2007. – С. 46–67.
18. Гуніна Л. М. Фармакологічна підтримка молодих спортсменів при інтенсивних фізичних навантаженнях / Л. М. Гуніна, С. В. Олішевський, П. В. Петрик // Ліки України. – 2010. – № 5 (141). – С. 84–90.
19. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков / Студенцов Е. П. [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 3–43.
20. Разработка методики оценки физической работоспособности мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов / Н. В. Каркищенко, Г. Д. Капанадзе, С. Е. Деньгина, Н. В. Станкова // Биомедицина. – 2011. – № 1. – С. 71–74.
21. Смирнов А. В. Актопротекторы как самостоятельный фармакологический класс / Смирнов А. В. // Николай Васильевич Лазарев и современная наука; Под ред. А. В. Смирнова и Г. А. Софропова. – СПб., 1997. – С. 45–60.
22. Ильина И. В. Фармакологическая коррекция физической работоспособности после воздействия гипертермии / И. В. Ильина, Н. Н. Самойлов, Э. А. Парфенов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 3, № 1. – С. 103–104.
23. Петунов С. Г. Оценка физической работоспособности при интенсивной физической нагрузке в моделях на лабораторных животных / С. Г. Петунов, Д. В. Бобков // Медико-биологические аспекты обеспечения химической безопасности Российской Федерации. Сб. тр. Всеросс. симпозиума, посвященного 50-летию со дня основания ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России: тез. док. – М., 2012. – С. 101–102.
24. Яснецов В. В. Актопротекторное и противогипоксическое действие новых гетероароматических антиоксидантов / В. В. Яснецов, Е. Г. Цублова, С. К. Карсанова // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2011. – Т. 45, № 2. – С. 51–54.
25. Methods recommendations on the problems of preparation of Ukrainian athletes to the Games of XXIX Olympiad 2008 in Beijing / Akilov M., Bobrovnyk V. I., Gunina L. [et al.] // Science in Olympic Sports, special issue. – 2007. – № 1. – P. 170–180.
26. Morozov I. S. Search for New Drugs: Actoprotector and Adaptogen properties of Adamantane Derivatives / I. S. Morozov, I. A. Ivanova, T. A. Lukicheva // Pharma. Chem. J. – 2001. – V. 35, № 5. – P. 235–238.

27. Пат. № 75943, UA, МПК A61K31/535, A61K31/075, C07D295/084, C07C13/00, A61P37/02. Застосування 1-адамантилетилокси-3-діалкіламіно-2-пропанолів як актопротекторів / Короткий Ю. В., Степанюк Г. І., Драчук О. П. та ін. – власник Вінницький нац. мед. університет ім. М. І. Пирогова, Інститут орг. хім. НАН України. – № 2004021174; заявл. 18.02.2004; опубл. 15.06.2006, Бюл. № 6.
28. Характеристика актопротекторної дії похідних (3-R-оксо-2H-[1,2,4]-тріазино-[2,2-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот за різних температурних режимів / Г. І. Степанюк, Н. Г. Черноіван, О. В. Почелова [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 3 (34). – С. 54–57.
29. Цублова Е. Г. Зависимость актопротекторного эффекта производных бензотиазола от типа заместителя в гетероцикле и вида кислотного остатка / Е. Г. Цублова, Т. Н. Иванова, В. В. Яснецов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 54–60.
30. Каркищенко Н. В. Оценка физической выносливости мелких лабораторных животных на фоне применения спортивного питания «МиоАктив Форсаж» / Н. В. Каркищенко, И. А. Берзин, Н. В. Касинская // Биомедицина. – 2013. – № 4. – С. 66–69.
31. Vinogradov V. M. Pharmacological defence of the brain from hypoxia / V. M. Vinogradov, B. I. Krivoruchko // Pharmacol. Biol. Narcol. – 2001. – № 1. – P. 27–37.
32. Effect of afobazole on the psychophysiological state of healthy volunteers / Bogdan N. G., Kolotilinskaia N. V., Nadorov S. A. [et al.] // Eksp. Klin. Farmakol. – 2011. – V. 74, № 8. – P. 12–19.
33. Кулиненко Д. О. Справочник фармакологии спорта. Лекарственные препараты спорта: Справочное пособие / Д. О. Кулиненко, О. С. Кулиненко. – [3-е изд., доп.]. – М.: ТВТ Дивизион, 2004. – 308 с.
34. Биохимия мышечной деятельности / Н. И. Волков, Э. Н. Несен, А. А. Осипенко, С. К. Корсун. – К.: Олимпийская литература, 2000. – 503 с.
35. Кулиненко О. С. Фармакология и физиология силы / О. С. Кулиненко. – М.: МЕД-пресс-информ, 2004. – 208 с.
36. Сейфулла Р. Д. Спортивная фармакология: Справочник / Р. Д. Сейфулла. – М.: ЗАО «СпортФарма», 1999. – 128 с.
37. Кулиненко О. С. Фармакологическая помощь спортсмену. Коррекция факторов, лимитирующих спортивный результат / О. С. Кулиненко. – [1-е изд.]. – М.: Советский спорт, 2006. – 240 с.
38. Пат. №2460529, RU, МПК A61K31/4412, A61K31/198, A61P25/00, A61P25/28, A61P9/10, A61P43/00. Средство, обладающее актопротекторной, противогипоксической, нейропротекторной, антиамнестической и термопротекторной активностью / Цублова Е. Г., Яснецов В. В., Скачилова С. Я. и др.; заявитель и патентообладатель Цублова Е. Г., Яснецов В. В., Скачилова С. Я. и др. – № 2011126648/15; заявл. 30.06.2011; опубл. 10.09.2012.
39. Методика оценки физической работоспособности мышей в условиях гипоксии с гиперкапнией / Самойлов Н. Н., Стратиев Е. П., Цеева Ф. Н. [и др.] // Вестник Межд. акад. наук экологии и безопасности жизнедеятельности. – 2002. – № 5. – С. 189–191.
40. Morozov I. S. Actoprotector and Adaptogen Properties of Adamantane Derivatives / I. S. Morozov, I. A. Ivanova, T. A. Lukicheva // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2001. – V. 35, № 5. – P. 235–238.
41. Jung K. Effect of medicinal plant extracts on forced swimming capacity in mice / K. Jung, I. H. Kim, D. J. Han // Ethnopharmacol. – 2004. – V. 93. – P. 75–81.
42. Choi K. T. Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean Panax ginseng C A Meyer / K. T. Choi // Acta. Pharmacol. Sin. – 2008. – № 29. – P. 1109–1118.
43. Christensen L. P. Ginsenosides chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects / L. P. Christensen // Adv. Food Nutr. Res. – 2009. – V. 55, № 1. – P. 99–125.
44. Скринінг актопротекторної активності в ряду нових похідних 5Rтіотетразоло [1,5с] хіназоліну / Степанюк Г. І., Тозюк О. Ю., Воскобойнік О. Ю. [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 5 (30). – С. 59–61.
45. Тозюк Е. Ю. Сравнительная характеристика влияния натрия 2(тетразоло[1,5с]хиназолин-5-илтио)-ацетата и бемитила на физическую выносливость крыс в условиях длительной гипокинезии / Е. Ю. Тозюк, Г. И. Степанюк, Н. Г. Черноиван // Курский науч.практ. вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – № 4. – С. 46–49.
46. Okovityi S. V. Immune mechanisms of hepatoprotector effects of etomorsol and thymogen / S. V. Okovityi, V. V. Gaivoronskaia // Eksp. Klin. Farmakol. – 2002. – V. 65. – P. 44–46.
47. Пат. № 70732, UA, МПК (2012.01) C07D235/16 (2006.01), A61K31/4184 (2006.01), A61P9/00 (±)-Цис-3-(2'-бензімід-азоліл)-1,2,2-триметил-циклопентанкарбонової кислоти гідрохлорид, який виявляє актопротекторну дію / Мерзлікін С. І., Закрутний Р. Д., Штриголь С. Ю., Коваленко С. М. Заявник та патентовласник: Національний фармацевтичний університет. – № 201113990, заявл. 28.11.2011; опубл. 25.06.2012, Бюл. № 12. – 4 с.
48. Альтшулер Р. А. Сиднокарбонный стимулятор ЦНС / Р. А. Альтшулер, М. Д. Машковский, Л. Ф. Рощина // Фармакология и токсикология. – 1977. – № 1. – С. 18–22.
49. Oliynyk S. A study of the influence of the dietary supplement Antihot® on the parameters of working capacity in athletes specializing in Kyokushin karate / S. Oliynyk // Int. J. Appl. Sports Sciences. – 2009. – № 21. – P. 48–63.

50. *Sergeeva S. A.* Distribution of bemetil in organs and tissues of rats after single or repeated administration / S. A. Sergeeva, I. L. Gulyaeva // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2006. – V. 141, № 2. – P.596–598.
51. *Syrov V. N.* Effects of phytoecdysteroids and bemithyl on functional, metabolic, and immunobiological parameters of working capacity in experimental animals / V. N. Syrov, G. A. Shakhmurova, Z. A. Khushbaktova // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2008. – V. 71. – P. 40–43.
52. *Зарубина И. В.* Механизмы антиоксидантного действия бемитила / И. В. Зарубина, О. П. Миронова // *Психофармакол. и биол. наркол.* – 2002. – Т. 2, № 1. – С. 219–224.
53. *Зарубина И. В.* Антиоксидантная защита головного мозга при острой гипоксии бемитилом / И. В. Зарубина, О. П. Миронова // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 2002. – № 2. – С. 165–169.
54. *Смирнов А. В.* Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты // *Физиологические активные вещества.* – 1993. – №. 25. – С. 5–8.
55. Бемитил (bemitylum) – антигипоксикант, актопротектор: фармакологические эффекты и клиническое применение в медицине: Информ. бюл. / Э. С. Питкевич, М. О. Лозинский, А. Н. Лызинов [и др.]. – К. : Вища шк., 2001. – 44 с.
56. *Oliynyk S.* Impact of the dietary supplement "Antihot" on the parameters of general endurance and antioxidant status of athlete's body / S. Oliynyk, I. Koval, N. Vdovenko // *Sporto mokslas.* – 2009. – V. 55. – P. 28–33.
57. *Zarubina I. V.* Effect of bemethyl on the glutathione system in the rat liver in acute hypoxia / I. V. Zarubina, O. P. Mironova // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2002. – V. 65. – P. 28–30.
58. Сравнительное изучение фармакокинетики беметила и его влияния на циркуляторно-метаболическое обеспечение нейронного модуля соматосенсорной коры мозга / Ю. С. Макляков, В. В. Хоронько [и др.] // *Биомедицина.* – 2007. – № 6. – С. 111–119.
59. *Boko S. S.* Pharmacokinetics and the clinical effect of bemetil after a single administration / S. S. Boko, Iu. G. Bobkov, G. G. Neznamov // *Farmakol. Toksikol.* – 1986. – № 49. – P. 17–20.
60. *Бойко В. П.* Роль фармакокинетики бемитила в реализации его терапевтической эффективности / В. П. Бойко, Г. Г. Жердев // *Фармакология и токсикология.* – 1991. – № 2. – С. 80–86.
61. *Iezhitsa I. N.* Toxic effect of single treatment with bromantane on neurological status of experimental animals / I. N. Iezhitsa, A. A. Spasov, L. I. Bugaeva // *Bulletin of experimental biology and medicine* – 2002. – V. 133, № 4. – P. 380–383.
62. Исследование острой токсичности бромантана / Л. И. Бугаева [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2000. – № 1. – С. 57–61.
63. Антирадикальная активность бромантана и хлордантана / Халимова Р. М., Сергеева С. А., Камиллов Ф. Х. [и др.] // *Биоантиоксидант: Тез. докл. V Междунар. конф.* – М., 1998. – С. 184.
64. *Gavreev A. I.* The actoprotective action of thiazoloindole antihypoxic agents / A. I. Gavreev, V. V. Marysheva, P. D. Shabanov // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2010. – V. 73, № 2. – P. 25–30.
65. *Семиголовский Н. Ю.* Повышение защитных свойств милдроната / Н. Ю. Семиголовский, С. Ю. Колбасов, Д. В. Лисицын // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* – 2008, серия 11, прил. к вып 1. – С. 41–46.
66. *Яснецов В. В.* Исследование противогипоксических и антиамнестических свойств мексидола и семакса / В. В. Яснецов, Т. А. Воронина // *Экспер. и клин. фармакол.* – 2010. – Т. 73, № 4. – С. 2–7.
67. *Воронина Т. А.* Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение / Т. А. Воронина. – М., 2004. – 21 с.
68. *Belolipetskaia V. G.* Pharmacokinetics of domestic actoprotector drug Metaprot in healthy volunteers / V. G. Belolipetskaia, L. I. Rudenko, V. R. Iatsuk // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2011. – V. 74, № 6. – P. 30–32.
69. *Шабанов П. Д.* Нейропротектор Метапрот: механизм действия и новые клинические направления использования / П. Д. Шабанов // *Consilium Medicum.* – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 140–144.
70. Яктон – новый перспективный вітчизняний актопротектор / Горчакова Н. О., Лозинський М. О., Чекман І. С. [та ін.] // *Актуальні проблеми фізичної культури і спорту.* – 2003. – № 1. – С. 183–188.
71. *Шабанов П. Д.* Клиническая фармакология метапрота, нового противоастенического препарата с психоактивирующими свойствами / П. Д. Шабанов // *Вестн. Рос. воен.-мед. академии.* – 2007. – № 4 (20). – С. 61–66.
72. Фармакокинетика отечественного препарата метапрот у здоровых добровольцев / Д. А. Кибальчич [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2011. – Т. 74, № 6. – С. 30–32.
73. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов ламотриджина, пикамиллона и вальпроатов при экспериментальной эндотелиальной дисфункции / И. Н. Ершов, Е. В. Лучкина, М. В. Покровский, Т. Г. Покровская // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2009. – № 3 (108). – С. 50–53.
74. Влияние ГАМК, натрия оксибутирата и препарата натриевой соли никотиноил гамма-аминомасляной кислоты на физическую работоспособность и процессы ее восстановления / Г. В. Ковалев, В. А. Лиходеева. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.npk-echo.ru/art/pik/13.php>
75. *Зинченко В. А.* Пикамилон – новый цереброваскулярный и ноотропный препарат. Результаты эксперим. и клинич. изучения // *Тез. Всес. конф. г. Уфа. ВНИИСЭНТИ.* – М., 1989. – С. 165–169.

В. Д. Лук'яничук, І. В. Сімонова

Актопротектори: фармакологія та фармакотерапія

В оглядовій статті представлено аналіз наукових робіт, присвячених актуальним питанням фармакології представників нової групи препаратів – актопротекторів. Висвітлено такі важливі питання, як доцільність виділення актопротекторів в окремий фармакологічний клас лікарських засобів психотропного типу дії, наведено їхню класифікацію, використання у різних сферах людського життя. Розглянуто основні препарати-представники цієї групи та описано їхні фармакокінетичні характеристики та фармакодинамічні ефекти, у тому числі механізми актопротекторної дії. Центральне місце займають відомості про вплив актопротекторів на енергетичний обмін. У світлі наведених даних літератури щодо фармакодинаміки актопротекторів зазначається, що вони здатні не тільки підвищувати фізичну та розумову працездатність, а й мають ноотропну, протиастенічну, антиоксидантну, адаптогенну, імуномодулюючу активність. Такий спектр фармакодинамічних ефектів розширює сферу їхнього практичного застосування за умов екстремальних станів.

З огляду на це, обґрунтовано перспективу та стратегію пошуку і розробки нових лікарських засобів з актопротекторними властивостями. В оглядовій статті наведено у порівняльному аспекті фармакологічні характеристики нині відомих препаратів різної хімічної будови з актопротекторною активністю.

Ключові слова: актопротектори, фізична працездатність, фармакологія, фармакотерапія

В. Д. Лукьяничук, И. В. Симонова

Актопротекторы: фармакология и фармакотерапия

В обзорной статье представлен анализ научных работ, посвященных актуальным вопросам фармакологии представителей новой группы препаратов – актопротекторов. Отображены такие важные вопросы, как целесообразность выделения актопротекторов в отдельный фармакологический класс лекарственных средств психотропного типа действия, приведена их классификация и применение. Рассмотрены основные препараты-представители этой группы и описаны их фармакокинетические характеристики и фармакодинамические эффекты, в том числе механизмы актопротекторного действия. Центральное место занимают сведения о влиянии актопротекторов на энергетический обмен.

В свете приведенных данных литературы относительно фармакодинамики актопротекторов отмечается, что они способны не только повышать физическую и умственную работоспособность, но и обладают ноотропной, противоастенической, антиоксидантной, адаптогенной, иммуномодулирующей активностями. Такой спектр фармакодинамических эффектов расширяет сферу их практического применения в условиях экстремальных состояний. Учитывая это, обоснована перспектива и стратегия поиска и разработки новых лекарственных средств с актопротекторными свойствами. В обзоре приведены в сравнительном аспекте фармакологические характеристики ныне известных препаратов различного химического строения, обладающих актопротекторной активностью.

Ключевые слова: актопротекторы, физическая работоспособность, фармакология, фармакотерапия

V. D. Lukyanchuk, I. V. Simonova

Actoprotectors: pharmacology and pharmacotherapy

This review covers the latest data on new pharmacological group of drugs known as actoprotectors. It informs about such important questions as reasonability «actoprotectors» separated as particular pharmacological class of medicine, their classification and application in various areas of human life. The main agents of this group are represented and their pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters were described. This well known that actoprotectors are able to improve physical and mental performance and they possess nootropic, antiasthenic, antioxidant, adaptogenic, immunomodulatory activity. The data available allow to conclude about the perspective search and development of new medicines with actoprotective properties.

Key words: actoprotectors, physical performance, pharmacology, pharmacotherapy

Надійшла: 27.01.2015 р.

Контактна особа: Сімонова Ірина Володимирівна, інженер I категорії, відділ фармакокінетики, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Єжена Потье, м. Київ, 03680. Тел.: + 38 0 44 456 98 65. Електронна пошта: irasimonova2009@rambler.ru

Л. О. Громов, К. О. Черноштан, О. Д. Мовчан,
Л. С. Тарнавська, О. К. Ярош

Механізми розвитку толерантності до антипсихотичних засобів

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: трифтазин, галоперидол, рисперидон, толерантність, адрен- і дофамінергічні механізми

Тривале застосування психотропних лікарських засобів при хронічних захворюваннях у 20–30 % пацієнтів призводить до розвитку толерантності [1–3]. Причини формування лікарської резистентності до призначених препаратів і, зокрема, до нейролептиків, можуть бути наслідком як вродженої, генетичної нечутливості, так і, частіше, – набутої в процесі лікування фармакологічними засобами [4–6]. Зниження чутливості до препарату компенсується, як правило, підвищенням дози, але часто це не вирішує проблеми, а, навпаки, тільки збільшує кількість побічних симптомів без зростання ефективності. Такий стан вимагає призначення препарату з іншої фармакологічної групи, але при цьому досить часто не враховується можливість формування перехресної толерантності між різними антипсихотичними засобами, що створює ще одну проблему раціональної фармакотерапії психопатологічних розладів.

Механізми фармакологічної резистентності майже не вивчені, хоча їх знання могло б сприяти підвищенню чутливості до вже добре відомих і апробованих у клінічних умовах лікарських препаратів. Враховуючи, що в основі механізму дії більшості нейролептиків лежить блокада дофамінових рецепторів та вплив на інші нейромедіаторні процеси в синаптичних утвореннях, які можуть призводити до змін біохімічних процесів в мембранах нейронів ЦНС, виправданим є визначення їхнього впливу на ці процеси [4, 7–11]. Знання основних змін активності нейромедіаторних процесів може вказати реальні шляхи оптимізації та раціональної так-

тики при виборі та призначенні препаратів для зменшення або навіть повного подолання толерантності до дії препаратів цієї групи.

Мета дослідження – визначити функціонування адрен- і дофамінергічної нейромедіаторної системи ЦНС за умов розвинутої толерантності до антипсихотиків (нейролептиків): трифтазину, галоперидолу та рисперидону.

Матеріали та методи. Хронічні дослідження було проведено з дотриманням норм гуманного поводження на статевозрілих білих щурах масою 180–220 г, яких утримували на стандартному раціоні харчування за умов вільного доступу до їжі та води [12, 13].

Для експериментів було вибрано базові антипсихотики з групи піперазинових похідних фенотіазину – трифтазин («Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), бутирофенону – галоперидол (ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина) та атипівних нейролептиків – рисперидон («Алотексинк», Канада), які широко застосовуються для лікування шизофренії та біполярних розладів. Розвиток толерантності до препаратів у щурів моделювали щоденним одноразовим внутрішньочеревним (в/ч) введенням галоперидолу й рисперидону протягом 14 днів, а трифтазину – 17 днів у дозах 3 мг/кг, 3,5 мг/кг та 4 мг/кг відповідно [14]. На фоні відтвореної резистентності до галоперидолу й рисперидону (15 день) та трифтазину (18 день) тваринам за 2 год до введення аналізаторів (сиднокарбу або апоморфіну) вводили нейролептики та здійснювали тестування на наявність і виразність стереотипії.

Для визначення ролі адрен- та дофамінергічної систем у розвитку толерантності до вказаних препаратів використовували аналізатори: психостимулятор сиднокарб у дозі 15 мг/кг та агоніст дофамі-

нергічної медіації апоморфін у дозі 10 мг/кг, які вводили в/ч. Обидва ліганди при введенні щурам здатні викликати стереотипію, що проявляється жувальними рухами та супроводжується саливацією. Реєстрували латентний період (ЛП) початку стереотипних рухів та їхню тривалість (хв). Оцінювали здатність трифтазину, галоперидолу та рисперидону попереджувати ефекти сиднокарбу та апоморфіну через 60 хв після одноразового («нетолерантні») та тривалого введення антипсихотичного засобу до розвитку нечутливості до нього (толерантні).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою Stat Soft Statistica 6.0 з використанням t-критерію Стюдента. Достовірними вважали відмінності при $p \leq 0,05$ [15, 16].

Результати та їх обговорення. Отримані дані експериментів, що характеризують участь адренергічної системи в розвитку толерантності тварин до трифтазину, галоперидолу та рисперидону, наведено в таблиці 1. Результати свідчать, що ін'єкція сиднокарбу в дозі 15 мг/кг на фоні одноразового введення тваринам антипсихотиків трифтазину, галоперидолу або рисперидону не викликала стереотипії. Ін'єкція сидно-

карбу в тій самій дозі щурам з толерантністю, набутою внаслідок щоденних ін'єкцій нейролептиків, також не викликала розвитку стереотипії на фоні введення трифтазину та галоперидолу. Але в щурів з розвинутою толерантністю до рисперидону введення сиднокарбу викликало через $10,8 \pm 3,7$ хв типову стереотипію загальною тривалістю $210,4 \pm 6,7$ хв. Ці показники майже в 2 рази перевищували ознаки стереотипії, які сиднокарб викликав у контрольних щурів (без толерантності уведення нейролептиків).

Отримані результати можна пояснити непричетністю адренергічних механізмів до розвитку толерантності до дії трифтазину та галоперидолу, але доводить їхню участь у поступовому зниженні чутливості до рисперидону.

Ці факти можуть бути передумовою пошуку шляхів попередження розвитку толерантності до рисперидону серед адренергічних засобів, але такий підхід, можливо, не має перспектив за умов розвитку толерантності до трифтазину та галоперидолу.

Для аналізу участі дофамінергічних механізмів у розвитку толерантності до дії досліджуваних антипсихотичних

Таблиця 1

Психостимулююча дія сиднокарбу після одноразового введення трифтазину, галоперидолу та рисперидону «нетолерантним» щурам та тваринам із толерантністю до цих антипсихотиків, $M \pm m$ ($n = 8$)

Група тварин	Стереотипія	
	Латентний період, хв	Загальна тривалість, хв
Контроль (сиднокарб, 15 мг/кг)	$5,30 \pm 0,26$	$111,20 \pm 18,20$
Трифтазин, 4 мг/кг, одноразове введення + сиднокарб, 15 мг/кг	відсутня $p < 0,05$	відсутня $p < 0,05$
Толерантні тварини до трифтазину, 4 мг/кг + сиднокарб, 15 мг/кг	відсутня $p_1 < 0,05$	відсутня $p_1 < 0,05$
Галоперидол, 3 мг/кг, одноразове введення + сиднокарб, 15 мг/кг	відсутня $p < 0,05$	відсутня $p < 0,05$
Толерантні тварини до галоперидолу, 3 мг/кг + сиднокарб, 15 мг/кг	відсутня $p_1 < 0,05$	відсутня $p_1 < 0,05$
Рисперидон, 3,5 мг/кг, одноразове введення + сиднокарб, 15 мг/кг	відсутня $p < 0,05$	відсутня $p < 0,05$
Толерантні тварини до рисперидону, 3,5 мг/кг + сиднокарб, 15 мг/кг	$10,80 \pm 3,70$ $P < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$210,40 \pm 6,71$ $P < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примітка. $p < 0,05$ – порівняно з контролем, $p_1 < 0,05$ – порівняно з одноразовим введенням препарату.

Апоморфінова стереотипія після одноразового введення трифтазину, галоперидолу або рисперидону «нетолерантним» щурам та тваринам з толерантністю до цих антипсихотиків, $M \pm t$

Група тварин	Наявність стереотипії*	Стереотипія	
		Латентний період, хв	Загальна тривалість, хв
Контроль (апоморфін, 10 мг/кг)	8/8	$3,75 \pm 0,40$	$55,00 \pm 1,60$
Трифтазин, 4 мг/кг, одноразове введення + апоморфін, 10 мг/кг	0/8	0 $p < 0,05$	0 $p < 0,05$
Толерантні тварини до трифтазину, 4 мг/кг + апоморфін, 10 мг/кг	8/8	$32,60 \pm 13,80$ $p_1 < 0,05$	$24,20 \pm 7,10$ $p_1 < 0,05$
Галоперидол, 3 мг/кг, одноразове введення + апоморфін, 10 мг/кг	0/8	0 $p < 0,05$	0 $p < 0,05$
Толерантні тварини до галоперидолу, 3 мг/кг + апоморфін, 10 мг/кг	8/8	$11,00 \pm 0,50$ $p_1 < 0,05$	$39,40 \pm 6,40$ $p_1 < 0,05$
Рисперидон, 3,5 мг/кг, одноразове введення + апоморфін, 10 мг/кг	8/8	$4,20 \pm 0,30$ $p > 0,05$	$56,30 \pm 1,20$ $p > 0,05$
Толерантні тварини до рисперидону, 3,5 мг/кг + апоморфін, 10 мг/кг	8/8	$31,30 \pm 14,20$ $p_1 > 0,05$	$41,80 \pm 12,30$ $p_1 > 0,05$

Примітка. *Чисельник – наявність стереотипії, знаменник – загальна кількість тварин у групі, $p < 0,05$ відносно контролю, $p_1 < 0,05$ порівняно з одноразовим введенням.

препаратів було визначено їхній вплив на апоморфінову стереотипію. З цієї метою тваринам в/ч вводили апоморфін у дозі 10 мг/кг і реєстрували латентний період та тривалість стереотипових рухів. Із результатів таблиці 2 видно, що в 100 % контрольних щурів виникала стереотипія з латентним періодом ($3,75 \pm 0,40$) хв і тривалістю ($55,0 \pm 1,6$) хв. Одноразове введення тваринам препаратів трифтазину, галоперидолу та рисперидону впливало на ефекти, викликані апоморфіном, по-різному.

Трифтазин та галоперидол у 100 % тварин усували апоморфінову стереотипію після одноразового введення (табл. 2). У толерантних тварин до трифтазину та галоперидолу на введення апоморфіну простежували розвиток стереотипії, латентний період і тривалість якої порівняно з показниками після одноразового введення (нетолерантних тварин) були вірогідно різними (табл. 2). Тривалість ЛП значно подовжувалася, а самої стереотипії – достовірно скорочувалася, причому обидва показники змінювалися більше в трифтазині.

Наведені результати свідчать, що одноразове введення трифтазину і галоперидолу пригнічує дофамінові рецептори, а на фоні введення толерантним

тваринам апоморфін не проявляє своєї специфічної активності.

Отримані результати можна розцінювати як зменшення чутливості дофамінових рецепторів нейронів головного мозку під впливом тривалої інгібуючої дії трифтазину та галоперидолу. Поява стереотипії на введення апоморфіну в тварин, толерантних до трифтазину та галоперидолу, можливо є результатом повної втрати чутливості дофамінових рецепторів за умов тривалого введення нейрореплетиків і свідчить про суттєву значимість дофамінергічної медіації для механізмів розвитку толерантності до цих антипсихотиків, на це вказують також і літературні дані [17, 18].

Рисперидон при одноразовому та тривалому введенні достовірно не впливав на дію агоніста дофамінових рецепторів – апоморфіну. Показники апоморфінової стереотипії (латентний період та її тривалість) реєстрували майже такі самі, як і в контрольних тварин (табл. 2).

З наведених у таблиці 2 даних можна зробити висновок, що дофамінергічна медіація бере участь у механізмі розвитку толерантності до трифтазину та галоперидолу, але не рисперидону.

Виходячи з цього пошук фармакологічних засобів попередження та можли-

вого подолання толерантності до дії трифтазину та галоперидолу слід проводити, у першу чергу, серед дофамінотропних засобів. У випадках зниження чутливості до рисперидону та формування резистентності до нього застосування дофамінергічних препаратів недоцільне, оскільки участь дофамінергічних механізмів у розвитку толерантності до рисперидону в даному дослідженні не просліджується.

Таким чином, аналіз дослідження показав, що в механізмах розвитку толерантності та настання повної терапевтичної резистентності до нейролептиків беруть участь адрен- і дофамінергічна системи, але по-різному для трифтазину, галоперидолу та рисперидону.

Досліджені механізми можуть бути перспективними для пошуку шляхів попередження та уникнення розвитку толерантності до дії базових антипсихотиків (нейролептиків) серед адрено- та дофамінотропних засобів.

Висновки

1. Нейролептики трифтазин, галоперидол і рисперидон при одноразовому введенні щурам викликають виразну антиадренергічну дію, яка зберігається також у тварин, толерантних до дії трифтазину і галоперидолу, але не рисперидону.

2. У щурів, толерантних до трифтазину й галоперидолу, стимулююча дія апоморфіну на дофамінові рецептори не проявляється, а в толерантних до рисперидону не змінюється, що може свідчити про участь дофамінергічних механізмів тільки в розвитку толерантності до трифтазину та галоперидолу, а не рисперидону.

3. Виявлені нейромедіаторні та нейрохімічні ланки механізму розвитку толерантності можуть бути перспективними для пошуку засобів її попередження та подолання серед адрено- та дофамінотропних засобів.

1. Завьялова Н. Е. Динамика психопатологических расстройств у пациентов с острой шизофренией при применении рисперидона и галоперидола / Н. Е. Завьялова // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 20–24.
2. Балашов А. М. К вопросу о резистентности к фармакотерапии / А. М. Балашов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 1. – С. 90–91.
3. Данилов Д. С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления / Д. С. Данилов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – № 10. – С. 81–86.
4. Фурса О. О. Роль цитохром Р450-зависимой биотрансформации в метаболизме антипсихотиков / О. О. Фурса, В. Л. Козловский // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 4. – С. 51–55.
5. Щекина Е. Г. Взаимосвязь побочных эффектов и механизмов действия психотропных препаратов / Е. Г. Щекина // Провизор. – 2008. – № 5. – С. 58–61.
6. Громов Л. О. Нейромедіаторні механізми розвитку толерантності до дії протисудомних засобів / Л. О. Громов, К. О. Черноштан, О. О. Євтушенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 1. – С. 3–8.
7. Хаустова Е. А. Атипичные антипсихотики при шизофрении: эффективность, безопасность, стратегии лечения / Е. А. Хаустова, В. Г. Безшейко // НейроNews. – 2014. – № 2. – С. 17–19.
8. Дробижев М. Ю. Программа ОКСаНА. Какой антипсихотик лучше? / М. Ю. Дробижев, Е. М. Наркевич // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2008. – № 3. – С. 43–48.
9. Козловский В. Л. Основы адекватного применения препаратов в психиатрии / В. Л. Козловский // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. – 2004. – Т. 1, № 4. – С. 3–6.
10. Бурчинский С. Г. Проблема безопасности в стратегии фармакотерапии атипичными нейролептиками / С. Г. Бурчинский // НейроNews. – 2010. – № 5. – С. 37–41.
11. Ossowska K. Neuronal basic of neuroleptic-induced extrapyramidal side effects / K. Ossowska // Pol J Pharmacol. – 2002. – V. 54, № 4. – P. 299–312.
12. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.
13. Добреля Н. В. Развитие европейского законодательства в сфере использования тварин у наукових експериментах / Н. В. Добреля, Є. В. Стрелков, Т. А. Бухтіарова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 2 (38). – С. 88–91.
14. Особливості раціонального застосування нейролептиків у лікуванні психічних захворювань / Л. О. Громов, К. О. Черноштан, О. Д. Мовчан, К. О. Осадчук // Інформаційний лист. – К., 2014. – № 166.
15. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиосфера, 2000. – 312 с.

-
16. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXEL / С. Н. Лапач, А. З. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 408 с.
17. Lieberman J. A. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic / J. A. Lieberman // CNS Drugs. – 2004. – V. 18 (4). – P. 251–267.
18. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis / S. Leucht, C. Corves, D. Arbter [et al.] // Lancet. – 2009. – V. 373 (9657). – P. 31–41.

Л. О. Громов, К. О. Черноштан, О. Д. Мовчан, Л. С. Тарнавська, О. К. Ярош
Механізми розвитку толерантності до антипсихотичних засобів

Зниження чутливості до базових нейролептиків трифазину, галоперидолу та рисперидону при тривалому застосуванні вимагає знання механізмів її розвитку для можливості раціонального попередження й своєчасного переходу на інші препарати для уникнення неефективного лікування та ризику побічних явищ.

Мета дослідження – визначити функціонування адрен- і дофамінергічної нейромедіаторної системи ЦНС за умов розвинутої толерантності до антипсихотиків (нейролептиків): трифазину, галоперидолу та рисперидону.

Вивчення адрен- і дофамінергічних механізмів показало переважну участь адренергічної медіаторної системи в розвитку толерантності до рисперидону, але не трифазину й галоперидолу. Дофамінергічна медіаторна система переважає в механізмах розвитку толерантності до дії трифазину та галоперидолу, але не до рисперидону.

Досліджені механізми можуть бути перспективними для пошуку засобів попередження та подолання толерантності та повної терапевтичної резистентності до дії базових нейролептиків (трифазину, галоперидолу та рисперидону) серед адрено- та дофамінотропних засобів.

Ключові слова: трифазин, галоперидол, рисперидон, толерантність, адрен- і дофамінергічні механізми

Л. А. Громов, К. А. Черноштан, Е. Д. Мовчан, Л. С. Тарнавская, А. К. Ярош
Механизмы развития толерантности к антипсихотическим средствам

Снижение чувствительности к базовым нейролептикам трифазину, галоперидолу и рисперидону при их длительном применении требует знания механизмов ее развития для возможности рационального предупреждения и своевременного перехода на другие препараты, чтобы избежать неэффективного лечения и риска побочных явлений.

Цель исследования – изучить функционирование адрен- и дофаминергической нейромедиаторной системы ЦНС при развившейся толерантности к антипсихотическим средствам (нейролептикам): трифазину, галоперидолу и рисперидону.

Изучение адрен- и дофаминергических механизмов с использованием фармакологических анализаторов сиднокарба и апоморфина показало преимущественное участие адренергической медиаторной системы в развитии толерантности к рисперидону, но не трифазину и галоперидолу. Дофаминергическая медиаторная система преобладает в механизмах развития толерантности к действию трифазина и галоперидола, но не рисперидона.

Исследованные механизмы могут быть перспективными для поиска средств предотвращения развития толерантности и полной терапевтической резистентности к действию базовых нейролептиков среди адрено- и дофаминотропных средств.

Ключевые слова: трифазин, галоперидол, рисперидон, толерантность, адрен- и дофаминергические механизмы

L. A. Gromov, K. A. Chernoshtan, E. D. Movchan, L. S. Tarnavska, A. K. Yarosh
Mechanisms of the tolerance development to the antipsychotic drugs

Reduced sensitivity to basic neuroleptics triphazine, haloperidol and risperidone in their long-term use requires knowledge of the mechanisms of its development for efficient prevention and timely switching to other drugs to avoid ineffective treatment and increased risk of side effects.

The purpose of research was to examine the functioning of adren- and dopaminergic neurotransmitter system CNS in tolerance development to the action of antipsychotic drugs (neuroleptics): triphazine, haloperidol and risperidone.

The results showed predominant adrenergic neurotransmitter system involvement in the mechanisms of tolerance to risperidone but not triphazine and haloperidol. Instead, the dopamine neurotransmitter system prevails in the mechanisms of tolerance to triphazine and haloperidol action, but not risperidone.

Investigated mechanisms may be a promising for search the means of prevention and overcoming the tolerance development and the formation of a complete therapeutic resistance to basic neuroleptics (triphazine, haloperidol and risperidone) among adreno- and dopaminotropic drugs.

Key words: triphazine, haloperidol, risperidone, tolerance, adren- and dopaminergic mechanisms

Надійшла: 19.02.2015 р.

Контактна особа: Ярош Олександр Кузьмич, доктор медичних наук, професор, відділ нейрофармакології, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Е. Потьє, м. Київ, 03680. Тел. + 38 0 44 456 98 65. Електронна пошта: yarosh44@mail.ru

О. О. Котов, Л. О. Громов, О. К. Ярош

Зміни анксиолітичних властивостей альпразоламу в динаміці курсового введення мишам

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: анксиолітики, альпразолам, курсове введення, толерантність, резистентність

Поява перших анксиолітиків була значною мірою спричинена соціально-економічними умовами, що склалися після Другої світової війни, а теперішнє збільшення їхнього споживання, зокрема в Україні, також викликане значним посиленням напруженості в суспільстві. Фармакологічні та фармакоекономічні дані свідчать, що за найкращим співвідношенням безпечність/ефективність та ціна/ефективність серед антитривожних засобів перевагу мають анксиолітики II покоління, тобто представники групи похідних бензодіазепіну [1–4]. Одним із базових препаратів цієї групи для лікування та попередження тривожно-фобічних розладів як в амбулаторних, так і стаціонарних умовах, є альпразолам [5, 6]. Більше ніж 40-річне його застосування виявило як позитивні, так і негативні сторони дії, однак зміни чутливості до дії препарату та терміни розвитку часткової та повної резистентності до нього при тривалому курсовому призначенні досліджені недостатньо [7, 8]. Відсутність чітких параметрів зменшення, а через деякий час повної втрати ефективності альпразоламу не дає можливості передбачувати його раціональне призначення при тривалому застосуванні та прогнозувати своєчасне припинення за умов неефективності препарату та перехід на інші анксиолітичні засоби.

Мета дослідження – визначення термінів та послідовності зниження чутливості та розвитку толерантності до анксиолітичного впливу похідного бензодіазепіну – альпразоламу.

Матеріали та методи. Досліди проведени на 16 (8 – контрольних і 8 – піддослідних) статевозрілих білих мишах.

Тварин утримували за стандартних умов експериментальної клініки ДУ «ІФТ НАМНУ», а всі експерименти виконували відповідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших цілей» [9].

Оцінку ступеня анксиолітичної активності альпразоламу проводили за методикою «припіднятого хрестоподібного лабіринту (elevated cross-maze test)» (ПХЛ), яка є визнаним методичним тестом для встановлення рівня тривожності в гризунів і найчастіше застосовується при дослідженні анксиолітиків [10].

У тварин визначали рівень тривожності у вихідному стані, а потім реєстрували показники в певні періоди після щоденного перорального введення альпразоламу. Визначали тривалість латентного періоду (ЛП, с), час перебування тварин у світлій (СЗ, с) і темній зоні (ТЗ, с) лабіринту, кількість звішувань (КЗ) зі світлого рукава та загальну кількість виходів (КВ) з темного до світлого рукава лабіринту. Дослідній групі мишей альпразолам вводили перорально в дозі 1 мг/кг щоденно протягом 34 днів, контрольна група одержувала щоденно еквівалентний об'єм води.

Аналіз поведінки з урахуванням результатів вказаних показників проводили протягом 5 хв через 1 год після введення препарату на 1, 14, 24 та 34 добу.

Обробку експериментальних даних здійснювали методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента. Результати наведені у вигляді середніх значень та їхньої похибки. Вірогідними вважали відмінності порівнюваних показників при рівні значимості $p \leq 0,05$ [11, 12].

Результати та їх обговорення. Отримані результати дослідження надано в таблиці. Вони свідчать, що альпразолам після одноразового введення

викликав типову поведінкову реакцію на введення анксиолітиків, яка практично не відрізнялася від описаної в літературі [2, 13, 14]. Препарат значно зменшував рухову активність мишей, що підтверджувалося збільшенням тривалості латентного періоду з ($23,1 \pm 4,4$) с у контрольних тварин до ($175,3 \pm 43,2$) с ($p < 0,05$) у мишей дослідної групи. Інші показники рухової поведінки мишей у ПХЛ під впливом альпразоламу також змінювалися типово для анксиолітиків. Зокрема, зменшувався термін перебування мишей у темному рукаві в 3,3 разу та подовжувався в 4,2 разу – у світлому, що свідчило про зменшення проявів природної фобії тварин, тобто збільшувався час перебування тварини в освітленій «небезпечній» зоні лабіринту. Натомість загальна кількість виходів з темного рукава та кількість звішувань зі світлого рукава ПХЛ практично не змінювалися, що також підтверджує зменшення фобій.

Однак у динаміці курсового введення альпразоламу його ефективність як анксиолітика після нарощування кількості щоденних введень препарату почала зменшуватися. Про це свідчать зміни показників тривалості ЛП, який почав скорочуватися та вже через 2 тижні щоденного введення зменшився на 36 % (зі ($175,3 \pm 43,2$) с до ($112,4 \pm 39,4$) с). Паралельно змінювалися й інші параметри ефективності препарату: час перебування в темному рукаві припіднятого хрестоподібного лабіринту збільшився майже в 2 рази, а тривалість перебування в світлій, «небезпечній» зоні, навпаки, скоротилася на 23,7 %. Але особливо помітною стала зміна показника «відчаю» мишей, оскільки число виходів з темного рукава збільшилося в 9,0 разу, а число звішувань зі світлої зони ПХЛ зросло в 2,7 разу.

У наступні терміни експерименту зі збільшенням кількості щоденних введень відбувалося подальше зменшення антифобічних ефектів альпразоламу та ослаблення його анксиолітичної активності. Про це свідчило зменшення проявів, характерних для анксиолітиків, при реєстрації за методикою ПХЛ після введення на 24 та, особливо, на 34 добу. Так, на 34 добу через 1 год після

Таблиця

Показники поведінки мишей у припіднятому хрестоподібному лабіринті в динаміці тривалого перорального введення альпразоламу, $M \pm m$ ($n = 8$)

Група тварин	Показник	Доба												Кількість звішувань зі світлого рукава			
		Латентний період, с				Час перебування в темному рукаві лабіринту, с				Час перебування в світлому рукаві лабіринту, с				Кількість виходів з темного в світлій рукав			
		1	14	24	34	1	14	24	34	1	14	24	34	1	14	24	34
Група (контроль)	М	23,1	10,9	11,4	14,0	247,3	278,2	285,1	260,0	52,9	21,8	14,9	40,0	2,9	1,6	1,0	2,0
	$\pm m$	$\pm 4,4$	$\pm 19,7$	$\pm 1,7$	$\pm 1,7$	$\pm 12,9$	$\pm 5,2$	$\pm 2,9$	$\pm 7,4$	$\pm 12,8$	$\pm 5,23$	$\pm 2,9$	$\pm 7,4$	$\pm 0,73$	$\pm 0,68$	$\pm 0,4$	$\pm 0,4$
Альпразолам, 0,2 мг/кг (дослід)	М	175,3*	112,4*	118,9*	23,4*	73,6*	128,7*	150,7*	238,3*	224,0*	171,3*	149,3*	61,7*	0,9*	8,1*	3,8*	4,8*
	$\pm m$	$\pm 43,2$	$\pm 39,4$	$\pm 43,9$	$\pm 8,9$	$\pm 31,5$	$\pm 28,3$	$\pm 36,2$	$\pm 9,3$	$\pm 31,3$	$\pm 28,3$	$\pm 36,2$	$\pm 9,3$	$\pm 0,41$	$\pm 2,26$	$\pm 1,58$	$\pm 1,5$

Примітка. *Достовірно до показника контрольної групи тварин $p \leq 0,05$

чергового введення препарату тривалість ЛП виходу з темного рукава подовжилась, її показник практично наблизився до такого в мишей контрольної групи, яким альпразолам не вводили. У контрольних мишей ЛП становив $(14,0 \pm 1,7)$ с, а в дослідних тварин – $(23,4 \pm 8,9)$ с ($p > 0,05$), тобто статистично показники не відрізнялися. Подібні зміни відбувалися й за іншими тестами рухової поведінки, які також засвідчили значне зменшення анкіолітичної дії альпразоламу після тривалого введення. Зокрема, час перебування в світлому та темному рукавах лабіринту зрівнявся з показниками контрольних мишей, а кількість виходів з темного рукава та показник «відчаю» – звішування зі світлого рукава в дослідних мишей мав тенденцію навіть до перевищення порівняно з тваринами, які не одержували анкіолітик.

Отже, показники реагування мишей на альпразолам, що вводили тривалий час, значно відрізняються від реакцій, які реєстрували в тварин після одноразового введення, а саме: після 1 дози спостерігається типова картина реагування з показниками, що свідчать про виразну антифобічну активність. Однак з часом, більш тривале щоденне введення зменшує його вплив на ЦНС мишей. Зниження анкіолітичного ефекту за умов щоденного введення альпразоламу мишам у дозі 1 мг/кг розпочинається вже через 2 тижні, а через 34 доби цей ефект взагалі не реєстрували. Про розвиток повної терапевтичної резистентності до препарату засвідчили зміни показників поведінки тварин у ПХЛ, оскільки в мишей, що отримували препарат, вони перестали відрізнятися від таких у групі контрольних мишей, які отримували тільки воду.

Таким чином, зниження чутливості мишей до анкіолітичної дії альпразоламу розпочинається після 14 щоденних введень, а повна нечутливість до препарату настає в період з 24 по 34 день, коли реагування мишей на анкіолітик не відрізняється від реакції контрольної групи, тваринам якої препарат не вводили.

У клінічній практиці рекомендації щодо тривалості призначення альпра-

золаму відрізняються. Зокрема, в Європі його призначають досить короткими курсами в межах 4–6 тижнів, в Австралії пропонується призначати препарат курсами не довше ніж 8 тижнів, а в США описують навіть випадки використання препаратів альпразоламу до 8 міс, зокрема після тяжких травм, без зниження активності та розвитку небезпечних ускладнень [15]. Отримані в наших експериментах результати засвідчили, що зниження анкіолітичної активності препарату в мишей розпочинається вже з 14 доби щоденного застосування, а розвиток майже повної нечутливості настає через 1 місяць (34 доби).

Хоча механізми дії альпразоламу достатньо добре вивчені [16–21], у його дії залишається ще багато не повністю досліджених і зрозумілих сторін. Однією з таких «темних плям» є механізм розвитку й участь нейромедіаторних систем у динаміці формування початкового зниження чутливості, а потім формування повної резистентності до одного з типових представників анкіолітиків бензодіазепінового ряду – альпразоламу. А це необхідно для розуміння загальних механізмів і динаміки розвитку толерантності, а також надзвичайно важливо для практичного використання препарату з можливістю попередити зниження його ефективності та планувати заходи для попередження повної толерантності до дії препарату. Ці механізми ще потребують вивчення, як і пошук шляхів її подолання.

Висновки

1. Альпразолам у дозі 1 мг/кг через 1 год після одноразового перорального введення мишам проявляє високий рівень антитривожної активності, оцінений у припіднятому хрестоподібному лабіринті за збільшенням тривалості латентного періоду, подовженням часу перебування в світлій і зменшенням – у темній частині лабіринту та частоти звішувань зі світлого рукава.

2. Тривале щоденне введення альпразоламу призводить до статистично вірогідного зменшення специфічного ефекту препарату за усіма показниками, починаючи з 14 доби щоденного

введення мишам. Остаточний, майже повний розвиток толерантності та настання терапевтичної резистентності до анксиолітичної дії альпразоламу відбувається через 34 доби після його щоденного перорального введення.

3. Виявлені показники розвитку терапевтичної резистентності (толерантності) у динаміці тривалого застосування альпразоламу можуть бути використані для пошуку шляхів її подолання та попередження.

1. Kravitz H. M. Alprazolam and Depression: A Review of Risks and Benefits / H. M. Kravitz, J. Fawcett, A. J. Newman // Journal of Clinical Psychiatry. – 1993. – V. 54 (Supplement). – P. 78–84.
2. Штрыголь С. Ю. Транквилизаторы (анксиолитики): фармакологические свойства, направления совершенствования, проблемы безопасности применения / С. Ю. Штрыголь, Т. В. Картунова, Д. В. Штрыголь // Провизор. – 2005. – № 20. – С. 12–17.
3. Пінчук І. Я. Проблема депресії в аспекті охорони психічного здоров'я осіб похилого віку / І. Я. Пінчук, О. О. Хаустова // Вестн. Асоц. психіатрів України. – 2013. – № 3. – С. 12–17.
4. Романчук О. І. Когнітивно-поведінкова терапія тривожних розладів: модель розуміння, терапії та емпіричні докази ефективності / О. І. Романчук // Вестн. Асоц. психіатрів України. – 2013. – № 4. – С. 3–7.
5. Завьялова Н. Е. Алпразолам в лечении панического расстройства в амбулаторных условиях / Н. Е. Завьялова, О. И. Салмина-Хвостова // Психические расстройства в общей медицине. – 2012. – № 1. – С. 39–41.
6. The Role of Alprazolam for the Treatment of Panic Disorder in Australia / S. Moylan, F. Giorlando, T. Nordfjærn, M. Berk // The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. – 2012. – V. 46 (3). – P. 212–224.
7. Votava M. Alprazolam withdrawal and tolerance measured in the social conflict test in mice / M. Votava, M. Krsiak, J. Podhorná, K.A. Miczek // Psychopharmacology (Berl). – 2001. – V. 157 (2). – P. 123–130.
8. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines / K. R. Tan, M. Brown, G. Labouébe [et al.] // Nature. – 2010. – V. 463, № 7282. – P. 769–774.
9. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
10. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat / S. Pellow, P. Chopin, S. E. File, M. Briley // J. Neurosci Methods. – 1985. – V. 14 (3). – P. 149–167.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиосфера, 2000. – 312 с.
12. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXEL / С. Н. Лапач, А. З. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 408 с.
13. Kozená L. Vigilance Impairment after a Single Dose of Benzodiazepines / L. Kozená, E. Frantik, M. Horváth // Psychopharmacology. – 1995. – V. 119 (1). – P. 39–45.
14. Штрыголь С. Ю. Транквилизаторы (анксиолитики): фармакологические свойства, направления совершенствования, проблемы безопасности применения / С. Ю. Штрыголь, Т. В. Картунова, Д. В. Штрыголь // Провизор. – 2005. – № 20. – С. 12–17.
15. Козловский В. Л. Изменения поведения у мышей после субхронического введения фенамина и галоперидола / В. Л. Козловский, И. В. Прахье // Психофармакология и биологическая наркология. – 2005. – Т. 5, № 1. – С. 832–835.
16. WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Anxiety, O. C. P. S. D. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Posttraumatic Stress Disorders / Bandelow B., Zohar J., Hollander E. [et al.] // World Journal of Biological Psychiatry. – 2002. – V. 3 (4). – P. 171–199.
17. Benzodiazepines and Anterior Pituitary Function / E. Arvat, R. Giordano, S. Grottoli, E. Ghigo // Journal of Endocrinological Investigation. – 2002. – V. 5 (8). – P. 735–747.
18. Atack J. R. GABAA receptor subtype-selective modulators. I. alpha2/alpha3-selective agonists as non-sedating anxiolytics / J. R. Atack // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2010. – V. 2. – P. 331–360.
19. Pavuluri M. N. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy (5th ed.) / M. N. Pavuluri, P. G. Janicak, S. R. Marder // Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams & Wilkins. – 2010. – 535 p.
20. Redoux L. Neurotransmitter basis of anxiety. Anxiety: basic and clinical research / L. Redoux. – N.Y. : Hammerworth Press, 2001. – P. 36–50.
21. Barbee J. G. Memory, Benzodiazepines, and Anxiety: Integration of Theoretical and Clinical Perspectives / J. G. Barbee // The Journal of Clinical Psychiatry. – 1993. – V. 54 (Suppl). – P. 86–101.
22. Ястребов Д. В. Альпразолам сегодня: 30 лет дискуссии об индивидуальных показаниях и безопасности / Д. В. Ястребов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – № 1. – С. 62–68.

О. О. Котов, Л. О. Громов, О. К. Ярош

Зміни анксиолітичних властивостей альпразоламу в динаміці курсового введення мишам

Мета дослідження – визначення термінів та послідовності зниження чутливості та розвитку толерантності до анксиолітичного впливу похідного бензодіазепіну – альпразоламу.

Альпразолам через 1 год після одноразового перорального введення мишам у дозі 1 мг/кг викликає виразний анксиолітичний ефект за показниками поведінки тварин у «припіднятому хрестоподібному лабіринті»: збільшується тривалість латентного періоду, подовжується час перебування в світлій і зменшується – у темній частині лабіринту, а також частота звішувань зі світлого рукава.

Курсове щоденне введення альпразоламу призводить до статистично вірогідного зменшення специфічного ефекту препарату за всіма показниками, починаючи з 14 доби щоденного введення мишам, а через 34 доби після щоденного введення практично до повного зникнення анксиолітичної ефективності препарату.

Встановлена послідовність та терміни розвитку толерантності до анксиолітичної дії альпразоламу дають можливість використовувати курсове введення препарату як експериментальну модель для пошуку шляхів і засобів її подолання.

У подальшому доцільно дослідити участь у формуванні толерантності нейромедіаторних систем, що залучені до механізмів анксиолітичної дії препарату, для пошуку шляхів її подолання з використанням нейромедіаторних засобів та інших анксиолітичних препаратів.

Ключові слова: анксиолітики, альпразолам, толерантність, резистентність

А. А. Котов, Л. А. Громов, А. К. Ярош

Изменение анксиолитических свойств альпразолама в динамике курсового введения мышам

Цель исследования – определение сроков и последовательности снижения чувствительности и развития толерантности к анксиолитическому действию производного бензодиазепина – альпразолама.

Альпразолам через 1 ч после однократного перорального введения мышам в дозе 1 мг/кг вызывает выраженный анксиолитический эффект по показателям поведения животных в «приподнятом крестообразном лабиринте»: увеличивается длительность латентного периода и время пребывания в светлой части и уменьшается – в темной части лабиринта, а также количество свешиваний со светлого рукава.

Курсовое ежедневное введение альпразолама мышам приводит к статистически достоверному уменьшению специфического эффекта препарата по всем показателям, начиная с 14 суток, а через 34 суток после ежедневного введения наступало практически полное исчезновение анксиолитической эффективности препарата.

Установленная последовательность и сроки развития толерантности к анксиолитическому действию альпразолама дают возможность использовать курсовое введение препарата как экспериментальную модель для поиска путей и средств ее преодоления.

В дальнейшем целесообразно исследовать участие в формировании толерантности нейромедіаторних систем, имеющих отношение к механизмам анксиолитического действия препарата, для поиска путей ее преодоления с использованием нейромедіаторних средств и других анксиолітичних препаратів.

Ключевые слова: анксиолитики, альпразолам, толерантность, резистентность

A. A. Kotov, L. A. Gromov, A. K. Yarosh

The changes of alprazolam anxiolytic properties in the dynamics of its course administration to mice

The aim of the study was to determine the sequence and terms of reduced sensitivity and the resistance development to the anxiolytic effect of benzodiazepine derivative – alprazolam.

Alprazolam at a dose of 1 mg/kg after a single administration to mice caused anxiolytic effect, which is confirmed by characteristic changes in indicators of animal behaviour in the elevated cross-shaped maze: in particular, the latent period and residence time in the dark arms decreased, while the residence time in the bright arms of the maze increased. The number of overhangs from the light arms of the maze also increased.

Course daily alprazolam administrations resulted in a statistically significant decrease in the specific effect of the drug, indicating the development of resistance to its anxiolytic action since the 14th day, and almost complete disappearance of anxiolytic efficacy after 34 days of daily administration.

The sequencing and terms of the resistance (tolerance) development to the anxiolytic action of alprazolam enable the use drug course administration with the evaluation of indicators of animal behaviour in the elevated plus-maze as an experimental model to find ways and means to overcome it.

In the future it is advisable to examine the participation of neurotransmitter systems related to the mechanisms of anxiolytic action in the formation of drug tolerance to find ways to overcome it with the use of neurotransmitter agents and another anxiolytic drugs.

Key words: anxiolytics, alprazolam, tolerance, resistance

Надійшла: 18.02.2015 р.

Контактна особа: Котов Олександр Олександрович, аспірант, відділ нейрофармакології, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Єжена Потье, м. Київ, 03057. Тел.: +38 0 44 456 92 27.

С. Г. Носач, И. Ф. Беленичев, А. С. Шкода, Е. В. Александрова

Влияние производного ксантина – соединения С-3 на морфофункциональные показатели нейронов сенсомоторной зоны коры головного мозга при моделировании внутримозгового кровоизлияния

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: нейροпротекция, внутримозговое кровоизлияние, 3-R-ксантины, морфофункциональные характеристики нейронов

В настоящее время концепция нейропротекции при внутримозговом кровоизлиянии состоит в поэтапном назначении средств первичной и вторичной нейропротекции [1].

Первичная нейропротекция включает применение модуляторов кальциевых и натриевых каналов, антагонистов рецепторов NMDA, агонистов рецепторов GABA, а вторичная – антиоксидантов, антагонистов молекул адгезии, нейротрофических факторов, молекул, подобных нейротрофическим факторам, некоторых классов цитокинов [2].

Наилучшим подходом к нейропротекции является применение препаратов, обладающих плеiotропным воздействием: подавлением эксайтотоксичности (воздействие на внесинаптические NMDA-рецепторы), ослаблением повреждающего действия и усилением позитивных эффектов воспаления, отсутствием отрицательного влияния на процессы нейропластичности, которые связаны с взаимодействием возбуждающих аминокислот и синаптических NMDA-рецепторов [3].

С учетом того, что при ишемии мозга и внутримозговом кровоизлиянии активируется несколько каскадов реакций, вызывающих гибель клеток, эффективная нейропротекция требует сложной комбинации препаратов, действующих на различные звенья цепи патофизио-

логических событий по мере эволюции повреждения мозга [4–6].

Особый интерес нейрофармакологов в плане конструирования молекул с заданной нейропротективной активностью, которые впоследствии претендуют на возможность участвовать в комплексной терапии внутримозгового кровоизлияния (ВК), представляют производные 3-R-ксантинов [7, 8].

Предыдущими работами нами была показана высокая нейропротективная, антиоксидантная и энерготропная активность в условиях острой церебральной ишемии нового производного ксантина – соединения С-3 (B-YR-2, гидразид 1,3-диметил-8-N-бензиламиноксантинил-7-уксусной кислоты) [9].

Цель исследования – изучение влияния соединения С-3 на морфофункциональные показатели нейронов сенсомоторной коры головного мозга крыс с экспериментальным внутримозговым кровоизлиянием.

Материалы и методы. Экспериментальная часть выполнена на 90 белых беспородных крысах обоего пола, массой 140–160 г. Животных содержали на стандартном рационе питания вивария. Исследования на животных проводили в соответствии с Директивой Европейского Союза 2010/10/63 EU. Внутримозговое кровоизлияние моделировали путем введения 0,1 мл аутокрови, взятой из хвостовой вены на 100 г веса животного в область внутренней капсулы и стриопаллидарных ядер головного мозга [10]. Операцию выполняли под тиопентал-натриевым наркозом (40 мг/кг), с использованием стереотаксической техники. Соединение С-3 вводили перорально

в виде суспензии, стабилизированной Твином-80, сразу после выхода животных из наркоза один раз в сутки на протяжении всего срока наблюдения (4 и 18 суток) в дозе 100 мг/кг. Препараты сравнения животным вводили в следующих дозах: мексидол – 100 мг/кг, пирарцетам – 500 мг/кг. Часть животных выводили из эксперимента на 4, а часть на 18 сутки под тиопентал-натриевым наркозом. Головной мозг животных помещали на сутки в фиксатор Буэна, и после стандартной гистологической проводки ткань заключали в парапласт. На ротационном микротоме изготавливали срезы IV–V слоев сенсомоторной зоны фронтальной коры толщиной 5 микрон и окрашивали галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону для специфического выявления РНК. [11]. Морфометрические исследования проводили на микроскопе Axioskop (Zeiss, Германия). Изображение нейронов, получаемое на

микроскопе, с помощью высокочувствительной видеокамеры COHU-4922 (COCHU Inc., США) вводили в компьютерную программно-аппаратную систему цифрового анализа изображения VIDAS. Определяли: плотность нейронов (количество клеток на 1 мм² площади среза коры мозга); клеточный состав в области IV–V слоев коры (%); площадь тел нейронов (мкм²); содержание РНК в нейронах (единицы оптической плотности, E_{оп}). Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни).

Результаты и их обсуждение. Морфометрические исследования показали, что введение аутокрови во внутрен-

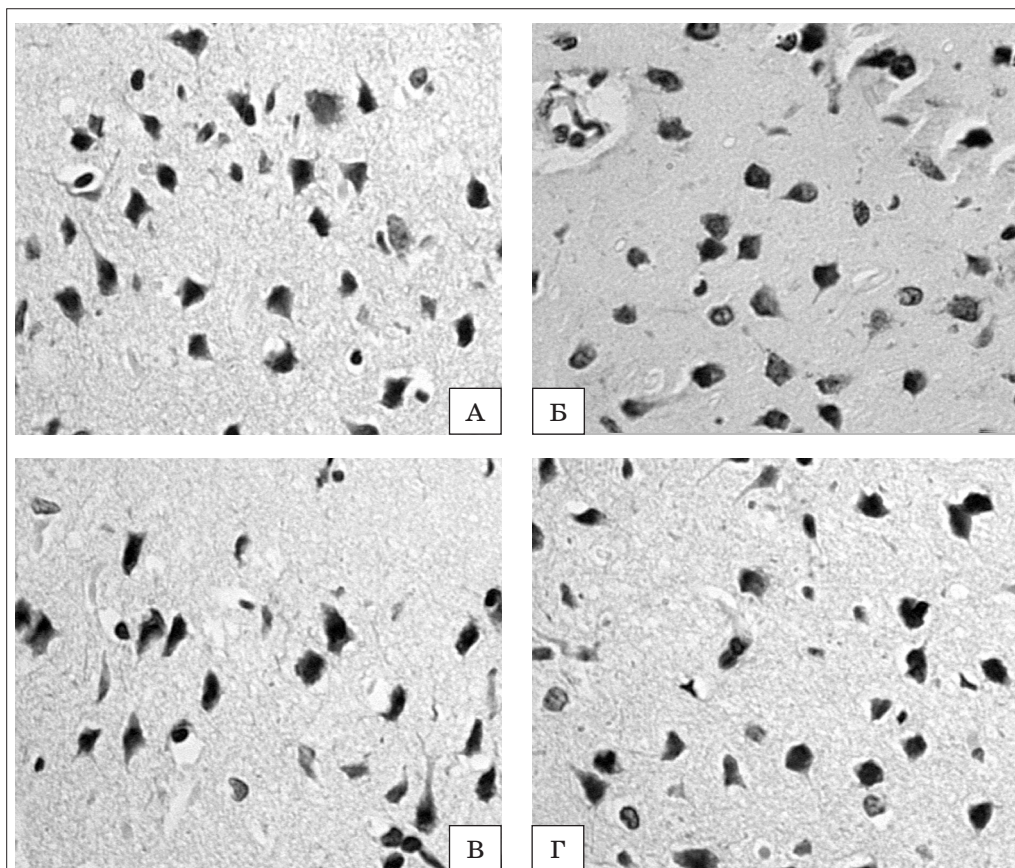


Рисунок. Нейроны сенсомоторной зоны коры головного мозга животных интактной группы (А), крыс с внутримозговым кровоизлиянием (Б), введением пирарцетама (В) и соединения С-3 (Г) на 4 сутки эксперимента. Окраска галлоцианин-хромовыми квасцами, объектив $\times 20$.

Характеристика нейронов IV–V слоев сенсомоторной коры головного мозга крыс с внутримозговым кровоизлиянием ($M \pm m$)

Экспериментальная группа	Плотность нейронов, клеток/мм ²		Площадь тел нейронов, мкм ²		Содержание РНК в нейронах, E _{оп}	
	4 сутки	18 сутки	4 сутки	18 сутки	4 сутки	18 сутки
Интактные (n = 10)	1276 ± 11	1276 ± 11	76,33 ± 1,14	76,33 ± 1,14	11,87 ± 0,11	11,87 ± 0,11
Внутримозговое кровоизлияние, контроль (n = 20)	1087 ± 11	1060 ± 7	67,11 ± 0,90	66,11 ± 1,10	8,77 ± 0,07	10,75 ± 0,08
Внутримозговое кровоизлияние + соединение С-3 (n = 20)	1197 ± 5*0#	1224 ± 9*0#	73,11 ± 0,70*0	75,23 ± 0,37*	11,76 ± 0,11*0#	13,14 ± 0,11*0
Внутримозговое кровоизлияние + пирацетам (n = 20)	1080 ± 9	1189 ± 15*	63,00 ± 0,50	65,71 ± 0,43 ^Δ *	8,81 ± 0,03 ^Δ	10,65 ± 0,11
Внутримозговое кровоизлияние + мексидол (n = 20)	1123 ± 8*	1201 ± 10*	66,71 ± 1,12 ^Δ *	73,14 ± 0,52*	9,97 ± 0,14*	11,83 ± 0,12*

Примечание. *p < 0,05 по отношению к контролю; ⁰p < 0,05 по отношению к пирацетаму; #p < 0,05 по отношению к мексидолу.

нюю капсулу головного мозга приводило к достоверному уменьшению плотности нейронов в сенсомоторной зоне коры мозга по сравнению с интактными животными, как на 4, так и на 18 сутки эксперимента (рисунок, таблица). При этом отмечали достоверное уменьшение площади тел нейронов, уменьшение содержания РНК в эти же сроки наблюдения. В сенсомоторной зоне коры мозга ишемизированных крыс увеличивалась (в 1,60–1,75 раз) плотность апоптотических и деструктивно измененных нейронов на 4 и 18 сутки после моделирования ВК. Назначение животным с ВК пирацетама не оказывало достоверного нейропротективного эффекта на 4 сутки наблюдения (плотность и площадь нейронов оставалась на уровне контроля). Нейропротективное действие пирацетама регистрировали только на 18 сутки ВК. Подобное действие пирацетама в условиях ишемического повреждения головного мозга достаточно полно отображено в наших предыдущих работах и работах других исследователей [12–15].

У экспериментальной группы крыс, которые получали мексидол, при анализе морфологических показателей на 4 сутки наблюдали увеличение плотно-

сти и площади тел нервных клеток. Наибольшим нейропротективным эффектом обладало соединение С-3, введение которого приводило к увеличению плотности нейронов на 4 сутки ВК, и по силе данного действия оно достоверно превосходило мексидол и пирацетам. На 18 сутки после ВК соединение С-3 также повышало плотность нейронов, и по силе данного действия оно достоверно превосходило мексидол и пирацетам.

Таким образом, нейропротективное действие соединения С-3, в отличие от референтных препаратов – мексидола и пирацетама, реализуется в остром периоде экспериментальной патологии. В действии соединение С-3 проявляется и позитивное влияние на функциональную активность нейронов, о чем свидетельствует достоверное повышение содержания РНК в клетках на 4 и 18 сутки ВК. Этот факт свидетельствует о повышении транскрипционных и трансляционных процессов в нейроне в условиях ВК при введении соединения С-3. По степени влияния на этот показатель новое производное ксантина С-3 на 4 сутки эксперимента достоверно превосходило пирацетам и мексидол, а на 18 – пирацетам.

Выводы

1. Курсовое внутрижелудочное введение гидразида 1,3-диметил-8-N-бензиламиноксантинил-7-уксусной кислоты (соединение С-3) в дозе 100 мг/кг крысам с экспериментальным внутримозговым кровоизлиянием оказывает достоверное нейропротективное действие.

2. Нейропротективное действие соединения С-3 реализуется в остром периоде экспериментальной патологии и проявляется в позитивном влиянии на морфо-функциональные показатели нейронов IV–V слоев сенсомоторной коры – достоверном повышении плотности нейронов и увеличении содержа-

ния РНК в нейронах как на 4 (наиболее выраженное действие), так и на 18 сутки после внутримозгового кровоизлияния. Данный факт свидетельствует о том, что введение соединения С-3 снижает гибель нейронов и повышает транскрипционные и трансляционные процессы в этих клетках.

3. По степени влияния на морфо-функциональные показатели нейронов в условиях экспериментального внутримозгового кровоизлияния новое производное ксантина С-3 достоверно превосходит на 4 сутки эксперимента пирацетам и мексидол, а на 18 – пирацетам.

1. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, Ю. М. Колесник, С. В. Павлов. – Донецк : ИП Заславский, 2009. – 260 с.
2. Ginsberg M. D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future / M. D. Ginsberg // *Neuropharmacology*. – 2008. – V. 55 (3). – P. 363–389.
3. Wahlgren N. G. Neuroprotection in cerebral ischemia: facts and fancies – the need for new approaches / N. G. Wahlgren, N. Ahmed // *Cerebrovasc. Dis.* – 2004. – V. 12 (suppl. 1). – P. 153–156.
4. Donnan G. A. The 2007 Feinberg lecture. A new road map for neuroprotection / G. A. Donnan // *Stroke*. – 2008. – V. 39. – P. 242–248.
5. Prasad K. Publication bias perpetuates use of ineffective drugs in stroke / K. Prasad // *Int. J. Stroke*. – 2009. – V. 4 (3). – P. 183–184.
6. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу / Ю. П. Зозуля, П. В. Волошин, Т. С. Міщенко [та ін.] // *Методичні рекомендації*. – [2 вид., виправ. та доповн.]. – Харків, 2007. – 64 с.
7. Cerebroprotective activity of 3-benzylxanthine derivative – compound Ale-15, in conditions of bilateral common carotid arteries ligation (ischemic stroke) / Levich S. V., Aleksandrova K. V., Belenichev I. F., Shkoda A. S. // *Int J. Basic Clin Pharmacol.* – 2013. – V. 2 (6). – P. 705–710.
8. Research of energotropic properties of 3-benzylxanthine derivative – prospective neuroprotector / Aleksandrova K. V., Levich S. V., Belenichev I. F., Shkoda A. S. // *Int J. Pharm.* – 2015. – V. 5. – P. 1–4.
9. New xanthine derivative B-YR-2 as antioxidant modulator of post-stroke damage of sensorimotor cortex neurons in rats / Belenichev I. F., Aleksandrova K. V., Nosach S. G. [et al.] // *Elixir Pharmacy*. – 2014. – V. 76. – P. 28286–92.
10. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / Чекман И. С., Губский Ю. И., Беленичев И. Ф. [и др.] // *Методические рекомендации*. – К. : ГФЦ МЗ Украины, 2010. – 81 с.
11. Пирс Э. Гистохимия / Э. Пирс. – Москва, 1962. – 962 с.
12. Медицина неотложных состояний / Никонов В. В., Феськив В. Э., Беленичев И. Ф. [и др.]. – Донецк : ИП Заславский, 2012. – 512 с.
13. «Фармакология»: коллективная научная монография: И. Ф. Беленичев, С. В. Горбачева; под ред. В. П. Волкова. – Новосибирск : Изд. «СибАК», 2013 – 194 с.
14. Острая церебральная недостаточность / В.И. Черний, В. Н. Ельский, Г. А. Городник, А. Н. Колесников. – Донецк : ООО «ИПП «Промінь», 2007. – 514 с.
15. Akhlaq A. Farooqui Molecular Aspects of Neurodegeneration and Neuroprotection / A. Akhlaq. – Bentham Science Publishers, 2011. – 156 p.

С. Г. Носач, И. Ф. Беленичев, А. С. Шкода, Е. В. Александрова

Влияние производного ксантина – соединения С-3 на морфофункциональные показатели нейронов сенсомоторной зоны коры головного мозга при моделировании внутримозгового кровоизлияния

Современная концепция нейропротекции при внутримозговом кровоизлиянии включает поэтапное назначение средств первичной и вторичной нейропротекции. Настоящая статья представляет собой углубленные исследования нового производного ксантина – гидразида 1,3-диметил-8-N-бензиламиноксантинил-7-уксусной кислоты (соединение С-3), которое ранее показало высокую нейропротективную, антиоксидантную и энерготропную активность. *Цель исследования* – изучение влияния соединения С-3 на морфофункциональные показатели нейронов сенсомоторной коры крыс с экспериментальным внутримозговым кровоизлиянием.

Изучено влияние соединения С-3 на морфофункциональные показатели нейронов IV–V слоев сенсорной зоны коры головного мозга крыс с экспериментальным внутримозговым излиянием – плотность нейронов; клеточный состав в области IV–V слоев коры; площадь тел нейронов, содержание РНК в нейронах. Внутримозговое кровоизлияние моделировали у белых беспородных крыс обоего пола массой 140–160 г (всего 90 животных) путем введения в область внутренней капсулы и стриопаллидарных ядер головного мозга аутокрови, взятой из хвостовой вены. Соединение С-3 вводили в дозе 100 мг/кг/сутки внутримозгово в виде суспензии, стабилизированной Твин-80 в течение 4 и 18 суток. В качестве референс-препаратов использовали мексидол и пирacetам в дозах 100 мг/кг и 500 мг/кг соответственно.

Показано, что курсовое введение гидразид 1,3-диметил-8-N-бензиламиноксантинил-7-уксусной кислоты (соединения С-3) в дозе 100 мг/кг внутримозгово крысам с экспериментальным внутримозговым кровоизлиянием оказывает достоверное нейропротективное действие. Нейропротективное действие соединения С-3 реализуется в остром периоде экспериментальной патологии и проявляется в позитивном влиянии на морфофункциональные показатели нейронов IV–V слоев сенсорной зоны коры – достоверном повышении плотности нейронов и увеличении содержания РНК в нейронах как на 4 (наиболее выраженное действие), так и на 18 суток после внутримозгового кровоизлияния. Данный факт свидетельствует о том, что введение соединения С-3 снижает гибель нейронов и повышает транскрипционные и трансляционные процессы в этих клетках. По степени влияния на морфофункциональные показатели нейронов в условиях экспериментального внутримозгового кровоизлияния новое производное ксантина С-3 достоверно превосходит на 4 суток эксперимента пирacetам и мексидол, а на 18 – пирacetам. Таким образом, нейропротективное действие соединения С-3 в отличие от эталонных препаратов реализуется в остром периоде экспериментальной патологии и оказывает позитивное влияние на функциональную активность нейронов.

Ключевые слова: нейропротекция, внутримозговое кровоизлияние, 3-Р-ксантины, морфофункциональные характеристики нейронов

С. Г. Носач, І. Ф. Бєленічев, О. С. Шкода, К. В. Александрова

Вплив похідного ксантину – сполуки С-3 на морфофункціональні показники нейронів сенсорної зони кори головного мозку при моделюванні внутрішньомозкового крововиливу

Сучасна концепція нейропротекції при внутрішньомозковому крововиливі включає поетапне призначення засобів первинної та вторинної нейропротекції. У статті наведено результати поглибленого дослідження нового похідного ксантину – гідразиду 1,3-диметил-8-N-бензиламіноксантинил-7-оцтової кислоти (сполуки С-3), яке раніше показало високу нейропротективну, антиоксидантну та енерготропну активність.

Мета дослідження – вивчення впливу сполуки С-3 на морфофункціональні показники нейронів сенсорної кори щурів з експериментальним внутрішньомозковим крововиливом.

Вивчено вплив сполуки С-3 на морфофункціональні показники нейронів IV–V шарів сенсорної зони кори щурів з експериментальним внутрішньомозковим крововиливом – щільність нейронів; клітинний склад в області IV–V шарів кори; площа тіл нейронів (мкм²), уміст РНК у нейронах. Внутрішньомозковий крововилив моделювали в білих безпородних щурів обох статей масою 140–160 г (усього 90 тварин) шляхом введення в область внутрішньої капсули та стриопаллідарних ядер головного мозку аутокрові, взятої з хвостової вени. Сполуку С-3 вводили в дозі 100 мг/кг/доба внутрішньозабрюшково у вигляді суспензії, стабілізованої твін-80, протягом 4 та 18 діб. Як референс-препарати використовували мексидол і пірацетам у дозах 100 і 500 мг/кг відповідно.

Показано, що курсове введення гідразиду 1,3-диметил-8-N-бензиламіноксантинил-7-оцтової кислоти (С-3) у дозі 100 мг/кг внутрішньозабрюшково щурам з експериментальним внутрішньомозковим крововиливом чинить нейропротективну дію. Нейропротективна дія сполуки С-3 реалізується в гострому періоді експериментальної патології та проявляється в позитивному впливі на морфофункціональні показники нейронів IV–V шарів сенсорної зони кори – достовірному підвищенні щільності нейронів і збільшенні вмісту РНК у нейронах як на 4 (найвираженіша дія), так і на 18 добу після внутрішньомозкового крововиливу. Даний факт свідчить про те, що введення сполуки С-3 знижує загибель нейронів і підвищує транскрипційні та трансляційні процеси в цих клітинах. За ступенем впливу на морфофункціональні показники нейронів за умов експериментального внутрішньомозкового крововиливу нове похідне ксантину – сполука С-3 достовірно перевершує на 4 добу експерименту пірацетам і мексидол, а на 18 – пірацетам. Таким чином, нейропротективна дія сполуки С-3, на відміну від еталонних препаратів, реалізується в гострому періоді експериментальної патології та справляє позитивний вплив на функціональну активність нейронів.

Ключові слова: нейропротекція, внутрішньомозковий крововилив, 3-Р-ксантини, морфофункціональні характеристики нейронів

S. F. Nosach, I. F. Belenichev, A. S. Shkoda, E. V. Aleksandrova
The influence of xanthine derivative – compound C-3 on morphological and functional characteristics of sensorimotor cortex neurons in intracerebral hemorrhage model

The modern concept of neuroprotection during intracerebral hemorrhage includes sequential administration of primary and secondary neuroprotectors. In the article are represented results of in-depth study of a novel xanthine derivative – hydrazide of 1,3-dimethyl-8-N-benzylaminoxanthinyl-7-acetic acid (compound C-3), which previously showed high neuroprotective, antioxidant and energotropic activity. *The aim of the research* was to study the effect of compound C-3 on morphofunctional parameters of neurons of the sensorimotor cortex of rats with experimental intracerebral hemorrhage. We studied effect of compound C-3 on such morphofunctional parameters of neurons of IV–V layers of the sensorimotor cortex of rats with experimental intracerebral hemorrhage – neuronal density (number of cells per 1 mm² area of slice of cerebral cortex), the cellular content in the IV–V layers of the cortex in percentage; area of bodies of neurons (mm²), RNA content in neurons. Intracerebral hemorrhage was modeled in albino rats of both sexes weighing 140–160 g (90 animals) by injection into the region of the internal capsule and striatopallidal cores of the brain autologous blood, which was taken from the tail vein. Compound C-3 was injected at a dose of 100 mg/kg/day intragastrically as a suspension stabilized by Tween-80 during 4 or 18 days. As reference drugs were used mexidol and piracetam at doses of 100 mg/kg and 500 mg/kg, respectively. It was shown that the course administration of hydrazide 1,3-dimethyl-8-N-benzylaminoxanthinyl-7-acetic acid (C-3) at dose 100 mg/kg intragastrically to rats with experimental intracerebral hemorrhage caused a significant neuroprotective effect. Neuroprotective action of compound C-3 was implemented in the acute period of experimental pathology and manifested in a positive influence on the morphological and functional parameters of neurons of IV–V layers of the sensorimotor cortex: a significant increase in neuronal density and an increase in RNA content in the neurons of both the 4th (the most pronounced effect) and on the 18th day after intracerebral hemorrhage. This fact indicates that the injection of the C-3 reduced neuronal damage and improved the processes of transcription and translation in the cells. The level of influence on the morphological and functional parameters of neurons in experimental intracerebral hemorrhage of novel xanthine derivative C-3 significantly superior on the 4th day of the experiment piracetam and mexidol, and on the 18th day – piracetam. Thus, the neuroprotective effect of compound C-3, in contrast to the reference drugs, realized in the acute phase of experimental pathology and had a positive effect on the functional activity of neurons.

Key words: neuroprotection, intracerebral hemorrhage, 3-R-xanthines, morphological and functional parameters of neurons

Поступила: 03.02.2015 г.

Контактное лицо: Беленичев Игорь Федорович, профессор, доктор медицинских наук, кафедра фармакологии и медицинской рецептуры, Запорожский государственный медицинский университет, д. 26, просп. Маяковского, г. Запорожье, 69035. Тел.: +38 0 67 976 44 86.
Электронная почта: ibf1914@mail.ru

В. В. Цивунін¹, С. Ю. Штриголь¹, Т. В. Горбач²

Вплив потенційного антиконвульсанта – сухого екстракту рутки Шлейхера – на вміст нейротрансмітерних амінокислот у головному мозку мишей

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

²Харківській національний медичний університет

Ключові слова: лікарські рослини, екстракт, миші, головний мозок, амінокислоти

За даними ВООЗ, епілепсія та інші судомні розлади відносяться до числа найрозповсюдженіших патологічних станів центральної нервової системи. Захворюваність варіює в широких межах та складає в середньому від 10 до 220 осіб на 100 000 населення [1, 2].

Сучасні можливості фармакотерапії епілепсії з застосуванням відомих лікарських препаратів не зменшують актуальність проблеми. Існуючі методи лікування недостатньо ефективні та дозволяють досягти значного покращання, рідше – регресу клінічних проявів хвороби не більше ніж у 50–70 % пацієнтів [1, 3]. Незважаючи на широкий асортимент сучасних протисудомних препаратів, дотепер залишається високим відсоток хворих, у яких не вдається досягти ремісії. Неефективність терапії при застосуванні більш ніж двох схем різних комбінацій протіепілептичних засобів у граничних добових дозах, розвиток побічних ефектів (частіше за все з боку ЦНС), що суттєво знижують якість життя пацієнта, – усе це зумовлює актуальність розробки нових препаратів із протисудомною дією [1, 3, 4].

Передумовою для розробки ефективних лікарських засобів є вивчення механізмів розвитку судом [5]. Доведено, що розвиток пароксизмів можуть спричиняти пригнічення ГАМК-ергічного гальмування та (або) посилення глутамат/аспартат (Glu/Asp)-обумовленої трансмісії. Лікарські засо-

би, які здатні до потенціювання ГАМК-опосередкованої трансмісії чи інгібування Glu/Asp-зумовленої передачі, пригнічують фокальний міжнападний епілептогенез та перехід до фокальної судомної активності, а препарати, що вибірково пригнічують Glu/Asp-обумовлене збудження, є ефективними інгібіторами розвитку судомних генералізованих нападів [5, 6].

Отже, важливо, аби перспективний протисудомний засіб чинив комплексний вплив на церебральний уміст як збуджувальних (глутамат, аспартат), так і гальмівних (ГАМК) амінокислот [5].

Зібрано значну доказову базу щодо наявності протисудомної активності в низки рослин та препаратів на їхній основі [7]. Зокрема, за результатами скринінгу антиконвульсивних властивостей окремих представників вітчизняної флори, встановлено виразний протисудомний ефект сухого екстракту рутки Шлейхера (*Fumaria schleicheri* Soy.-Willem., *Fumariaceae*) (СЕРШ) [8], отриманого шляхом екстракції водою згідно з вимогами ДФУ. У подальших поглиблених дослідженнях на експериментальних моделях пароксизмів із різним патогенезом досліджено профіль антиконвульсивної активності СЕРШ [9], однак нейрохімічні механізми протисудомної дії фітопрепарату залишаються нез'ясованими.

Мета дослідження – встановити вплив СЕРШ на вміст нейротрансмітерних амінокислот, зокрема ГАМК, глутамату та аспартату, у головному мозку мишей.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на 29 білих мишах-самцях

масою 22–28 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ відповідно до санітарно-гігієнічних норм та принципів Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986 р.) [10, 11]. Миші перебували у віварії за температури 19–24 °С, вологості не більше 50 %, природного світлового режиму «день-ніч» у пластикових клітках на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води та їжі [12]. Перед експериментом їх випадковим чином розподілили на 3 групи: 1 – контроль (n = 11); 2 – група тварин, що отримували водний розчин СЕРШ (n = 8); 3 – група тварин, що отримували препарат порівняння натрію вальпроат (n = 10). Тварини експериментальних груп отримували внутрішньошлунково водний розчин СЕРШ в умовно ефективній антиконвульсивній дозі 100 мг/кг [8] та референс-препарат (сироп «Депакін», Санофі-Авентіс, Франція) у дозі 300 мг/кг [9] протягом 3 діб, востаннє за 30 хв до декапітації. Мишам контрольної групи вводили внутрішньошлунково воду очищену в аналогічному об'ємі (0,1 мл на 10 г маси тіла).

Евтаназію тварин виконували шляхом дислокації шийних хребців [11]. Тварин декапітували, негайно вилучали головний мозок та зважували його на торсійних вагах, заморожували рідким азотом і подрібнювали до порошкоподібного стану. Далі здійснювали екстрагування 96 % етанолом при нагріванні на водяній бані та центрифугування з наступним випаровуванням досуха. Водні розчини сухого

залишку піддавали хроматографічному розділенню за допомогою високовольтного електрофорезу [13]. Кількісне визначення нейротрансмітерних амінокислот проводили за допомогою аналізатора біохімічного напівавтоматичного Stat Fax (USA).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням програми STATISTICA 8.0 та розрахунком таких показників: середнього значення, стандартної похибки середнього; достовірності відмінностей між групами порівняння за параметричним критерієм Стюдента (t) у випадках нормального розподілу, непараметричним критерієм Манна-Уїтні (U) за його відсутності; довірчого інтервалу (p); відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$. Закономірності зв'язку між окремими показниками аналізували за коефіцієнтом кореляції Спірмена.

Результати та їх обговорення. Профілактичне введення СЕРШ спричиняло достовірні зміни кількісного вмісту всіх досліджуваних амінокислот у головному мозку тварин (таблиця). Так, під впливом фітопрепарату рівень гальмівного медіатора ЦНС – ГАМК – зростав у 2,3 рази ($p < 0,001$), тим часом як вміст збуджувальних амінокислот глутамату та аспартату зменшувався на 8,3 % ($p < 0,01$) та 30,8 % ($p < 0,001$) відповідно.

На тлі натрію вальпроату спостерігали статистично значуще не лише відносно контролю, а й відносно групи тварин, що отримували СЕРШ, збільшення рівня ГАМК у головному мозку

Таблиця

Уміст нейротрансмітерних амінокислот за впливу сухого екстракту рутки Шлейхера та натрію вальпроату в головного мозку мишей ($M \pm m$)

Група тварин, умови досліджу	n	Уміст амінокислот, мкмоль/г тканини		
		ГАМК	глутамат	аспартат
Контроль	11	2,08 ± 0,06	9,62 ± 0,20	5,30 ± 0,12
СЕРШ, 100 мг/кг	8	4,84 ± 0,20***/###	8,82 ± 0,15**/###	3,67 ± 0,19***/###
Натрію вальпроат, 300 мг/кг	10	7,13 ± 0,21***	6,29 ± 0,40***	5,82 ± 0,17*

Примітка. СЕРШ – сухий екстракт рутки Шлейхера, ГАМК – γ-аміномасляна кислота, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – статистично значущі відмінності з контролем, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – статистично значущі відмінності з показником на тлі натрію вальпроату.

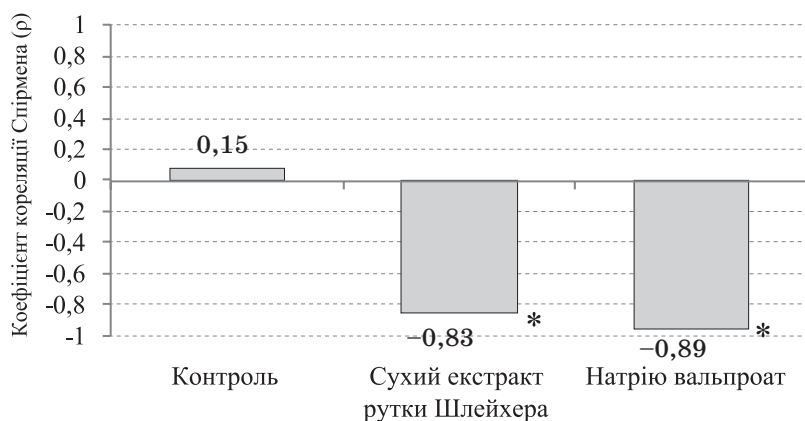


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між вмістом ГАМК та глутамату в головному мозку мишей у нормі та під впливом сухого екстракту рутки Шлейхера та натрію вальпроату

Примітка. Тут і на рис. 3: *статистично значущий зв'язок ($p < 0,05$).

мишей у 3,4 та 1,5 рази відповідно. Отримані результати підтверджуються даними про переважно ГАМК-ергічні механізми протисудомної дії препаратів вальпроєвої кислоти [5]. Також натрію вальпроат спричиняв достовірне зменшення вмісту глутамату на 34,6 % ($p < 0,001$), більше того, на тлі його прийому спостерігали невелике (8,9 %), однак через низьку дисперсію показника статистично значуще відносно контролю ($p < 0,05$) зростання рівня аспартату.

Кореляційний аналіз показав, що між вмістом провідного гальмівного медіатора ГАМК та основного збуджувального трансмітера ЦНС глутамату в

головному мозку мишей, що отримували СЕРШ та натрію вальпроат, існує сильний від'ємний зв'язок ($\rho = -0,83$, $p < 0,05$ та $\rho = -0,89$, $p < 0,05$ відповідно) (рис. 1). У мишей групи контролю між рівнем ГАМК та глутамату спостерігали слабкий позитивний зв'язок ($\rho = 0,15$).

Дані рисунка 2 свідчать про слабкий кореляційний зв'язок між вмістом ГАМК та аспартату в групі контролю ($\rho = 0,07$) та на тлі натрію вальпроату ($\rho = -0,24$), а також від'ємний зв'язок середньої сили ($\rho = -0,50$) у групі тварин, що отримували СЕРШ.

У мишей групи контролю між вмістом збуджувальних амінокислот глута-

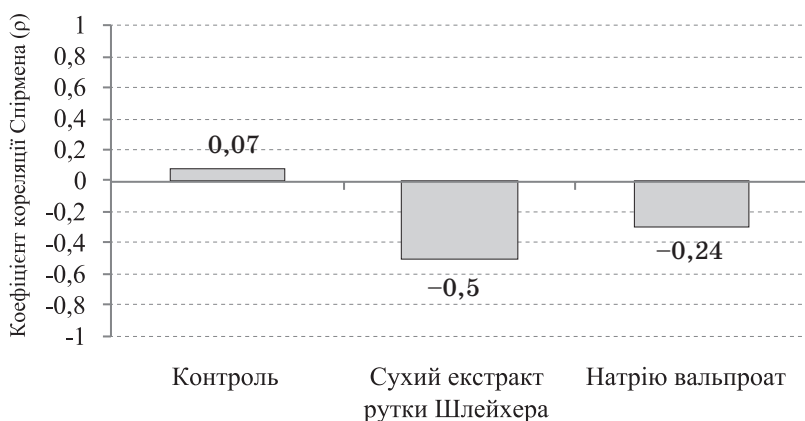


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між вмістом ГАМК та аспартату в головному мозку мишей у нормі та під впливом сухого екстракту рутки Шлейхера та натрію вальпроату

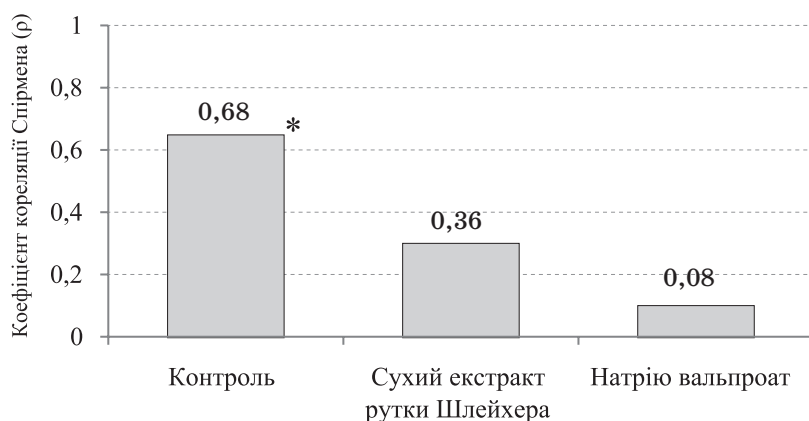


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між вмістом глутамату та аспартату в головному мозку мишей у нормі та під впливом сухого екстракту рутки Шлейхера та натрію вальпроату

мату та аспартату існує достовірний позитивний зв'язок середньої сили ($r = 0,68$, $p < 0,05$) (рис. 3). У тварин, які отримували СЕРШ, сила зв'язку була дещо меншою ($r = 0,36$), а під впливом натрію вальпроату досягала мінімуму ($r = 0,08$).

Нейрохімічний профіль дії СЕРШ може бути пов'язаний із впливом як окремих біологічно активних компонентів екстракту, так і з синергізмом їх ефектів. Зокрема, флавоноїдна фракція, що представлена здебільшого флавонолами та флавонами, здатна чинити модулюючий вплив не лише на ГАМК-барбітурат-бензодіазепіновий рецептор, але й разом із алкалоїдами (зокрема, протопіном) може впливати на активність ферментів глутаматдекарбоксилази та ГАМК-дезамінази. Не виключено, що білково-полісахаридний комплекс та окремі амінокислоти СЕРШ можуть бути субстратом для синтезу нейроактивних амінокислот *de novo* [7, 8].

Таким чином, отримані результати свідчать про виразний вплив як СЕРШ, так і натрію вальпроату на баланс церебральних трансмітерних амінокислот у бік підвищення вмісту гальмівних та зменшення рівня збуджувальних. Цей

вплив може, з одного боку, сприяти протисудомній активності, а з іншого – протидіяти механізмам ексайтотоксичності. Кореляційний аналіз показав залучення СЕРШ до нейрохімічних процесів обміну медіаторних амінокислот у ЦНС. Найзначущий вплив СЕРШ та натрію вальпроату виявляють на ланку ГАМК-глутамат, що спричиняє зсув рівноваги «збудження-гальмування» у ЦНС у бік останнього.

Висновки

1. Уперше досліджено вплив сухого екстракту рутки Шлейхера (СЕРШ) на вміст нейротрансмітерних амінокислот у головному мозку мишей.

2. Встановлено, що СЕРШ виявляє значний вплив на обмін гальмівних та збуджувальних амінокислот у ЦНС, а саме значно збільшує рівень ГАМК і зменшує вміст глутамату та аспартату, а також створює сильний від'ємний зв'язок у парі ГАМК-глутамат і середньої сили – у парі ГАМК-аспартат, зменшує позитивний зв'язок у парі глутамат-аспартат.

3. Визначено подібність медіаторних механізмів дії СЕРШ та відомого антиконвульсанта натрію вальпроату.

1. Марценковский И. А. Некоторые современные аспекты лечения эпилепсий / И. А. Марценковский // Здоров'я України. – 2006. – № 23. – С. 43–45.
2. Эпилепсия. Информационный бюллетень № 999 [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения [сайт]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ru/> (18.01.2015). – Загол. з екрана.
3. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии / М. Броди // Международный неврологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 72–83.
4. Харчук С. М. Рациональная фармакотерапия эпилепсии: традиционные и новые подходы к преодолению старых проблем / С. М. Харчук // Здоров'я України. – 2007. – № 11/1. – С. 16–17.

5. Antiepileptic drugs and mechanisms of epileptogenesis. A review / R. Mutani [et al.] // The Italian Journal of Neurological Sciences. – 1995. – V. 16. – № 3. – P. 217–222.
6. Pitkänen A. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets / A. Pitkänen, K. Lukasiuk // The Lancet Neurology. – 2011. – V. 10. – № 2. – P. 173–186.
7. Plants and Plant Products with Potential Anticonvulsant Activity – A Review / Suresh Kumar [et al.] // Pharmacognosy Communications. – 2012. – V. 2. – № 1. – P. 3–99.
8. Скринінгове дослідження протисудомної активності сухих екстрактів із 8 видів рослин родин Solanaceae, Papaveraceae, Lamiaceae та Polemoniaceae / В. В. Цивунін, С. Ю. Штриголь, Ю. С. Прокопенко, В. А. Георгіянц // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 47–50.
9. Експериментальне визначення спектра протисудомної дії перспективних антиконвульсантів рослинного походження / В. В. Цивунін, С. Ю. Штриголь, Ю. С. Прокопенко, Е. Л. Торянік // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – № 3 (32). – С. 45–49.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / під ред. О. В. Стефанова. – К., 2001 – 527 с.
11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. докт. мед. наук А. Н. Миронова. – Часть первая. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.
12. Deacon R. M. Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments / R. M. Deacon // Nature Protocols. – 2006. – V. 1. – № 2. – P. 936–946.
13. Зайцева Г. Н. Метод хроматографического разделения аминокислот (определение ГАМК и глутаминовой кислоты) / Г. Н. Зайцева, Н. Н. Тюленева // Лабораторное дело. – 1958. – № 3. – С. 24–30.

В. В. Цивунін, С. Ю. Штриголь, Т. В. Горбач

Вплив потенційного антиконвульсанта – сухого екстракту рутки Шлейхера – на вміст нейротрансмітерних амінокислот у головному мозку мишей

Досліджено вплив потенційного антиконвульсанта – сухого екстракту рутки Шлейхера (СЕРШ) – на вміст гальмівних та збуджувальних амінокислот у головному мозку мишей. Тваринам у профілактичному режимі протягом 3 діб внутрішньошлунково вводили водний розчин СЕРШ у умовно ефективній антиконвульсивній дозі 100 мг/кг та препарат порівняння – натрію вальпроат (сироп «Депакін») у дозі 300 мг/кг. Через 30 хв після останнього введення препаратів мишей піддавали евтаназії, негайно заморожували головний мозок рідким азотом, подрібнювали та екстрагували. У витягах визначали вміст ГАМК, глутамату та аспартату.

Встановлено, що за профілактичного введення СЕРШ спричинив достовірні зміни кількісного вмісту всіх досліджуваних амінокислот у головному мозку тварин. Уміст ГАМК зростав у 2,3 разу, а глутамату та аспартату зменшувався на 8,3 % та 30,8 % відповідно. Натрію вальпроат спричиняв значне збільшення рівня ГАМК у головному мозку мишей у 3,4 разу, а також достовірне зменшення вмісту глутамату на 34,6 % та зростання рівня аспартату на 8,9 %.

Кореляційний аналіз показав, що між вмістом ГАМК та глутамату в головному мозку мишей, що отримували СЕРШ та натрію вальпроат, існує сильний від'ємний зв'язок. Між вмістом ГАМК та аспартату в групі контролю та на тлі натрію вальпроату існує слабкий кореляційний зв'язок, а також від'ємний зв'язок середньої сили у групі тварин, що отримували СЕРШ.

Результати свідчать про виразний вплив як СЕРШ, так і натрію вальпроату на баланс нейротрансмітерних амінокислот у головному мозку мишей у бік підвищення вмісту гальмівних та зменшення рівня збуджувальних. Кореляційний аналіз свідчить про значний вплив СЕРШ на процеси обміну медіаторних амінокислот у ЦНС.

Отже, СЕРШ, подібно до класичного антиконвульсанта натрію вальпроату, виявляє значний вплив на обмін гальмівних та збуджувальних амінокислот у ЦНС, а саме значно збільшує рівень ГАМК і зменшує вміст глутамату та аспартату, а також його дія характеризується сильним від'ємним кореляційним зв'язком у парі ГАМК-глутамат і середньої сили – у парі ГАМК-аспартат, ослаблюється позитивний зв'язок у парі глутамат-аспартат.

Ключові слова: лікарські рослини, екстракт, миші, головний мозок, амінокислоти

В. В. Цивунін, С. Ю. Штриголь, Т. В. Горбач

Влияние потенциального антиконвульсанта – сухого экстракта дымянки Шлейхера – на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в головном мозге мышей

Исследовано влияние потенциального антиконвульсанта – сухого экстракта дымянки Шлейхера (СЭДШ) – на содержание тормозных и возбуждающих аминокислот в головном мозге мышей. Животным в профилактическом режиме в течение 3 суток внутривентрикулярно вводили водный раствор СЭДШ в условно эффективной антиконвульсивной дозе 100 мг/кг и препарат сравнения – натрия вальпроат (сироп «Депакин») в дозе 300 мг/кг. Через 30 мин после последнего введения препаратов мышей подвергали эвтаназии, немедленно замораживали головной мозг жидким азотом, измельчали и экстрагировали. В извлечениях определяли содержание ГАМК, глутамата и аспартата.

Установлено, что при профилактическом введении СЭДШ приводил к достоверным изменениям количественного содержания всех исследуемых аминокислот в головном мозге животных. Содержание ГАМК возрастало в 2,3 раза, а глутамата и аспартата уменьшалось на 8,3 и 30,8 % соответственно. Натрия вальпроат приводил к значительному увеличению уровня ГАМК в головном мозге мышей в 3,4 раза, а также достоверному уменьшению содержания глутамата на 34,6 % и росту уровня аспартата на 8,9 %.

Корреляционный анализ показал, что между содержанием ГАМК и глутамата в головном мозге мышей, получавших СЭДШ и натрия вальпроат, существует сильная отрицательная связь. Между содержанием ГАМК и аспартата в группе контроля и на фоне натрия вальпроата существует слабая корреляционная связь, а также отрицательная связь средней силы в группе животных, получавших СЭДШ.

Результаты свидетельствуют о выраженном влиянии как СЭДШ, так и натрия вальпроата на баланс нейротрансмиттерных аминокислот в головном мозге интактных мышей в сторону увеличения содержания тормозных и уменьшения уровня возбуждающих. Корреляционный анализ свидетельствует о значительном влиянии СЭДШ на процессы обмена медиаторных аминокислот в ЦНС.

Таким образом, СЭДШ, подобно классическому антиконвульсанту натрия вальпроату, оказывает значительное влияние на обмен тормозных и возбуждающих аминокислот в ЦНС, а именно значительно увеличивает уровень ГАМК и уменьшает содержание глутамата и аспартата, а также его действие характеризуется сильной отрицательной корреляционной связью в паре ГАМК-глутамат и средней силы – в паре ГАМК-аспартат, ослабляется положительная связь в паре глутамат-аспартат.

Ключевые слова: лекарственные растения, экстракт, мыши, головной мозг, аминокислоты

V. V. Tsyvunin, S. Yu. Shtrygol', T. V. Gorbach

The influence of the potential anticonvulsant – dry extract of *Fumaria Schleicheri* – on the content of neurotransmitter amino acids in mice brain

The influence of the potential anticonvulsant – dry extract of *Fumaria Schleicheri* (FSDE) – on the content of inhibitory and excitatory amino acids in the brain of mice has been studied. Water solution of FSDE at the conditionally effective anticonvulsive dose of 100 mg/kg and the reference drug of sodium valproate (syrup «Depakine», Sanofi Aventis) at the dose of 300 mg/kg were administered intragastrically in the preventive regimen for 3 days. Mice were sacrificed, thirty min after the last administration, the brain was immediately removed and frozen with liquid nitrogen, powdered and extracted. The content of GABA, glutamate and aspartate was determined in the obtained extracts.

It was found that under administration of FSDE there were significant changes in the quantitative content of all studied amino acids in the mice brain. The GABA level was increased by 2,3 times, and the glutamate and aspartate levels were decreased by 8,3 and 30,8 %, respectively. Sodium valproate significantly increased the level of GABA in the brain of mice by 3,4 times, as well as a significantly decreased the content of glutamate by 34,6 % and increased the level of aspartate by 8,9 % compared to control group.

Correlation analysis showed that there is a strong negative relationship between GABA and glutamate levels in the brain of mice treated with FSDE and sodium valproate. Between GABA and aspartate levels in the control group and in the background of sodium valproate there were a weak correlations and negative correlation of medium strength in the group of animals treated FSDE.

The results indicated a pronounced influence both FSDE and sodium valproate on the balance of neurotransmitter amino acids in the intact mice brain. Correlation analysis proved a significant influence of FSDE on processes of the exchange of neurotransmitter amino acids in the CNS.

It was found that FSDE, as the classic anticonvulsant sodium valproate, has a significant impact on the exchange of inhibitory and excitatory amino acids in the central nervous system. It greatly increased the level of GABA and decreased the content of glutamate and aspartate, as well as formed a strong negative correlation in a pair of GABA-glutamate and medium – in a pair of GABA-aspartate, while weakened the positive relationship in a pair of glutamate-aspartate.

Key words: medicinal plants, extract, mice, brain, amino acids

Надійшла: 27.01.2015 р.

Контактна особа: Цивунін Вадим Володимирович, аспірант, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел. : + 38 0 57 706 30 69. Електронна пошта: tsyvunin-vad@ukr.net

Л. О. Булига¹, В. П. Черних¹, С. Ю. Штриголь¹,
Б. О. Мовчан², Я. О. Бутко¹

Експериментальне дослідження ранозагоювальної дії гелю з наночастками срібла та глюкозаміном

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

²Інститут електрозварювання імені Є. О. Патона НАН України, м. Київ

*Ключові слова: лікування ран, наночастки
срібла, гель, глюкозаміну гідрохлорид*

Загоєння ран залишається актуальною проблемою сучасної фармакології та фармакотерапії [1, 2]. У зв'язку зі зростанням випадків множинної антибіотикорезистентності, токсичності антисептичних засобів виникає гостра необхідність пошуку та розробки препаратів, які більшою мірою задовольняли б потреби клінічної практики для лікування різних ушкоджень шкіри. Як відомо, загоєння напругу залежить від якості терапії ран у першій гнійно-некротичній фазі, тому препарати обов'язково мають виявляти виражений протимікробний, дезінтоксикаційний, протизапальний, знеболюючий ефекти, сприяти загоєнню рани та не пригнічувати фази грануляції та епітелізації [2–4].

Останні дослідження спрямовані на створення препаратів з наночастками металів, зокрема наносрібла, які на відміну від антибіотиків не викликають дисбактеріози, а сприяють нормалізації мікробіоценозу, характеризуються мінімальним підвищенням резистентності, виявляють антиоксидантні властивості та стимулюють процеси загоєння в шкірі [5–7]. Крім того, препарати, що містять стабілізовані наночастки срібла, на відміну від іонізованих форм, не виявляють токсичність на організм людини. Адсорбційні властивості носія, яким стабілізують наночастки срібла, сприяють детоксикації ран за рахунок зв'язування мікроорганізмів та їхнього руйнування [1].

Мета дослідження – визначити ранозагоювальні властивості нового

гелю з наночастками срібла та глюкозаміном на моделях лінійної та трафаретної рани в щурів.

Матеріали та методи. Експериментальний гель, що містить наночастки срібла, отримані в Інституті електрозварювання імені Є. О. Патона НАН України [8, 9], у комбінації з глюкозаміном, розроблено на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету. До його складу входять наночастки срібла, стабілізовані полівінілпіролідом ПВП (наноккомпозит ПВП/Ag – 0,164 %, що відповідає 0,1 % Ag, глюкозамін (1,0 %) та ПВП (до 2,0 %). Розмір наноккомпозиту ПВП/Ag становить 2 мкм. Як препарат порівняння використовували крем Дермазин (виробник Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина, серія SP0680), який містить 1 % сульфадіазину срібла (відповідає 0,301 % чистого іонізованого срібла (Ag⁺) та показаний для лікування гнійних ран, тобто за складом та показаннями добре зіставляється із досліджуванним гелем.

При переході з I у II фазу місцеві препарати мають поряд з протимікробною та протизапальною діями виявляти репаративну активність та не пригнічувати процеси грануляції та епітелізації. Рановий процес відтворювали на моделях лінійної різаної рани та трафаретної рани в щурів, що відповідає виду загоєння з первинним та вторинним натягом відповідно [3].

Модель лінійної різаної рани дозволяє оцінити вплив місцевого лікарського засобу на швидкість формування грануляційної тканини та епітелізацію рани за міцністю зрощення країв рани. Для відтворення лінійної

різаної рани наркотизованим білим щурам-самкам масою 180–220 г на депільованій ділянці шкіри спини робили розріз шкіри довжиною 50 мм. Одразу накладали 5 швів на відстані 10 мм один від одного й обробляли шкіру 5 % спиртовим розчином йоду. З наступного дня починали лікування. Протягом 7 днів наносили 1 раз на добу досліджувані препарати в дозі 50 мг, що відповідає 50 мкг наночасток срібла в досліджуваному гелі та 150 мкг іонізованого срібла в кремі «Дермазин» [3]. Тварини були поділені на 3 групи (n = 6): 1 група – контрольної патології (КП); 2 група – тварини, яких лікували експериментальним гелем; 3 група – тварини, яким наносили препарат порівняння. На 8 день тварин декапітували та вирізали ділянку шкіри з рубцем. За допомогою спеціального приладу ранотензіометра проводили випробування міцності рубця (навантаження, при якому рубець розходився). Репаративну активність препарату визначали за формулою (1):

$$PA = \frac{M_D - M_{KP}}{M_{KP}} \cdot 100 \%, \quad (1)$$

де M_D – навантаження, при якому розходиться шов у щурів дослідної групи, г; M_{KP} – навантаження, при якому розходиться шов у щурів групи КП.

Модель трафаретної рани дозволяє оцінити вплив препарату на швидкість загоєння ран. Площинну рану розміром 2×2 см (400 мм^2) наносили на депільовану ділянку шкіри 48 наркотизованим щурам масою 200–240 г. Шкіру та інструменти обробляли 96 % розчином етилового спирту. У двох серіях експериментів тварин було розподілено на 4 групи (n = 6): 1 група – інтактний контроль (ІК); 2 група – контрольна патологія (КП); 3 група – тварини, яких лікували експериментальним гелем; 4 група – тварини, яких лікували препаратом порівняння – крем «Дермазин». Препарати наносили один раз на одну добу тонким шаром в емпіричній дозі 20 мг/см^2 [3]. Таким чином, кількість гелю з наночастками срібла,

яку наносили на площинну рану, становила 80 мг (80 мкг наночасток срібла), кількість крему «Дермазин» – 80 мг (241 мкг іонізованого срібла). Лікування продовжували до повного загоєння. Для оцінки ефективності загоєння рани здійснювали візуальне дослідження та визначали такі планіметричні показники: площа рани (S_x), коефіцієнт швидкості загоєння (V_k), який розраховували за формулою (2):

$$V_k = \frac{S_x - S_0}{S_0}, \quad (2)$$

де S_x – середнє значення площі рани в момент дослідження; S_0 – вихідне середнє значення площі рани в групі.

Біохімічні показники вивчали на 15 день досліду. Визначення загального білка (ЗБ, г/л), сечовини (ммоль/л) проводили з метою оцінки стану білкового обміну, який змінюється при порушенні цілісності тканин та розвитку запалення. Для визначення відповідних показників використовували набори реактивів виробництва НВП «Філісит-Діагностика» (Україна).

Усі хірургічні втручання та евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом. Дотримувалися «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), гармонізованих із «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985 р.), що засвідчено висновком комісії Національного фармацевтичного університету з біоетики (протокол від 20 березня 2013 року № 3).

Результати обробляли за допомогою програми Statistica 6.0 за критерієм t Стьюдента у випадку нормального розподілу, за критерієм U Манна-Уїтні – за його відсутності. Внутрішньогрупові відмінності аналізували за парним критерієм Вілкоксона, альтернативні (виживаність, наявність/відсутність певної ознаки) – за кутовим перетворенням Фішера ϕ [10].

Результати та їх обговорення. Для оцінки ранозагоєвальних властивостей досліджуваного гелю із наночастками

срібла та глюкозаміном здійснювали порівняння тензіометричних, планіметричних показників та маркерів запалення, що характеризують системні зміни в організмі при рановому процесі з відповідними значеннями тварин групи контрольної патології, інтактних щурів та тих, що лікували кремом «Дермазин».

На моделі лінійної рани результати тензіометрії показали достовірне збільшення міцності післяопераційного рубця на 66,0 % у тварин, яких лікували гелем із наночастками срібла та глюкозаміном, а препаратом порівняння – на 42,5 % проти групи КП ($p < 0,05$) (табл. 1). При цьому міцність рубця у тварин, яких лікували гелем з наночастками срібла та глюкозаміном, була достовірно вищою, ніж у групі препарату порівняння.

Після моделювання трафаретних ран площею 398,0–406,5 мм² у тварин розвивалося запалення шкіри, що характеризувалося гіперемією та набряком країв рани, які набували валикоподібної форми. Приєднання інфекції на 3 добу в групі КП спостерігали в 50 % випадків ($p < 0,05$), у тварин, яких лікували обома препаратами – 16,7 %, про що свідчило відділення ексудату з ранового дефекту. Відмінності між дослідними групами та групою КП за цим показником не були значущими ($\phi = 1,264$, $p > 0,05$). У подальшому рани поступово вкрилися товстими кірками коричневого кольору. У тварин, яких лікували, макроскопічні ознаки були менш виражені: швидко зменшувалася гіперемія та набряк, ексудат не відділявся вже на 5 добу лікування, а в групі

КП лише на 9 день поверхня ран була сухою. Тварини, що отримували лікування, були активнішими та мали кращий апетит. Уже на 13 день у тварин, яких лікували гелем з наночастками срібла та глюкозаміном, спостерігали відходження корок, під якими була помітна грануляційна тканина. У групі тварин, яких лікували гелем з наночастками срібла та глюкозаміном, 100 % епітелізація ран відбулася на 19 добу експерименту, в групі тварин, яких лікували препаратом порівняння – на 21 добу, у групі КП – на 23 добу.

Аналіз планіметричних показників (табл. 2) показав, що в групі тварин, яким наносили експериментальний гель, на 7 добу лікування площа ран зменшувалася на 46 %, у групі, яку лікували кремом «Дермазин» – на 36 %, у групі КП – на 21 % ($p < 0,05$), на 15 добу дослідження – на 98, 88 та 71 % ($p < 0,05$) відповідно. Слід зазначити, що площа ран у тварин, яких лікували, на 7 та 15 день експерименту була достовірно меншою, ніж у тварин КП ($p < 0,05$).

Визначені в ході досліджень біохімічні показники (рисунок) показали, що на 15 добу лікування в тварин групи КП рівень ЗБ у крові був достовірно нижчим, ніж в інтактних тварин, що свідчить про переважання катаболічних процесів в організмі. У тварин обох груп, яких лікували, спостерігали нормалізацію цього показника. Уміст сечовини в крові достовірно відрізнявся від інтактних значень ($p < 0,05$): у тварин групи КП підвищувався в 1,42 разу та в групі, що лікували кремом «Дермазин» – у 1,34 разу, що свідчить про деструк-

Таблиця 1

Репаративна активність гелю з наночастками срібла та глюкозаміном за умов лінійної різаної рани в щурів ($n = 6$)

Група досліджу	Міцність рубця, г	Репаративна активність, %
Контрольна патологія	505,83 ± 34,17	
Гель з наночастками срібла та глюкозаміном	840,00 ± 36,41 ^{#/ε}	66,0
Крем «Дермазин»	720,83 ± 25,54 [#]	42,5

Примітка. [#]Достовірно відносно групи КП ($p < 0,05$); ^εдостовірно відносно препарату порівняння ($p < 0,05$); n – кількість тварин у групі.

Динаміка планіметричних показників у щурів з трафаретними ранами при лікуванні гелем з глюкозаміном та наночастками срібла ($n = 6$)

Група досліджу Термін загоєння	Контрольна патологія		Гель з наночастками срібла та глюкозаміном		Крем «Дермазин»	
	S_o	V_k	S_x	V_k	S_x	V_k
Вихідні дані	398,00 ± 8,39	–	406,50 ± 8,46	–	399,83 ± 11,55	–
3 день	385,17 ± 6,07 *	0,03	341,33 ± 18,26*	0,16	360,50 ± 16,90*	0,10
5 день	357,67 ± 10,56*	0,10	265,00 ± 20,85*/#	0,35	281,83 ± 20,00*/#	0,30
7 день	315,00 ± 9,23*	0,21	220,83 ± 25,70*/#	0,46	254,67 ± 12,91*/#	0,36
15 день	114,83 ± 14,12*	0,71	7,50 ± 4,24*/#/&	0,98	48,00 ± 14,28*/#	0,88
19 день	24,00±8,02*	0,94	–	–	4,50 ± 1,59 */#	0,99
21 день	6,00 ± 2,88	0,98	–	–	–	–

Примітка. *Достовірно відносно вихідних даних ($p < 0,05$); #достовірно відносно групи КП ($p < 0,05$); &достовірно відносно препарату порівняння ($p < 0,05$); n – кількість тварин у групі.

тивні зміни в тканинах, переважання процесів білкового катаболізму, та можливо погіршення видільної функції нирок. У тварин групи, яких лікували експериментальним гелем, рівень сечовини на 15 день лікування нормалізувався, тобто достовірно не відрізнявся від інтактних значень.

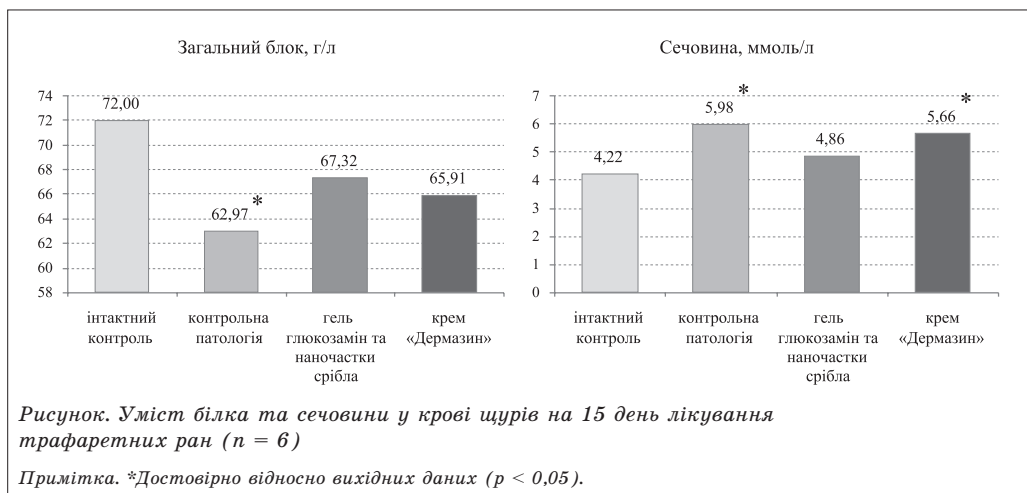
Таким чином, лікування тварин гелем із наночастками срібла та глюкозаміном сприяло зменшенню системних проявів ранового процесу в організмі. Можна припустити, що механізм дії зумовлений синергізмом протизапальних та ранозагоювальних властивостей наночасток срібла та глюкозамі-

ну, що буде предметом подальших досліджень.

Отже, аналіз результатів експерименту, проведеного на моделі лінійної різаної та трафаретної рани, показав, що гель з наночастками срібла та глюкозаміном виявляє ранозагоювальну дію та за її виразністю перевищує препарат порівняння крем «Дермазин».

Висновки

1. Застосування оригінального гелю з наночастками срібла та глюкозаміном при лікуванні лінійної різаної рани сприяє утворенню міцного рубця, а трафаретної рани – ліквідації процесів



запалення, зменшенню ризику інфікування та розповсюдження інфекції, скороченню площі ранового дефекту.

2. При використанні експериментального гелю міцність рубцевої тканини достовірно вища, ніж при використанні препарату порівняння, а повне загоєння

за вторинним натягом рани відбувається на 2 доби раніше, ніж у препараті порівняння – крему «Дермазин».

3. Властивості наночастинок срібла відкривають перспективу створення місцевого засобу нового покоління для лікування ран, опіків.

1. Бабушкина И. В. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран / Бабушкина И. В. // Саратов. научн.-мед. журнал. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 530–534.
2. Експериментальне дослідження репаративної активності мазі «Глітацид» на асептичні та інфіковані рани шкіри / Березняков А. В., Попов С. Б., Рубан О. А. // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – Т. 11, № 6. – С. 42–44.
3. Методичні рекомендації «Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран» / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова, Я. О. Бутко, Ю. Б. Лар'яновська. – Харків, 2013. – 52 с.
4. Micro-RNAs: New Regulators of Wound Healing / Pastar I., Ramirez H., Stojadinovic O. [et al.] // Surgical Technology International. – 2011. – № 12. – P. 51–60.
5. Leading wound care technology: The ARANZ medical silhouette / Kieser D. C., Hammond C. // Adv. Skin Wound Care. – 2011. – № 2. – P. 68–70.
6. Antibacterial Characterization of Silver Nanoparticles against E. Coli ATCC-15224 / Raffi M., Husain F., Bhatti T. M. [et al.] // J. Mater. Sci. Technol. – 2008. – P. 192–196.
7. Topical Delivery of Silver Nanoparticles Promotes Wound Healing / Tian J., Wong K. K. [et al.] // Chem Med Chem. – 2006. – V. 2, № 1. – P. 129–130.
8. Патент № 98085 UA, МПК C23C 14/24 (2006.01), C23C 14/28 (2006.01), C23C 14/30 (2006.01). Пристрій та спосіб електронно-променевого випарювання й спрямованого осадження парового потоку на підкладку у вакуумі / Мовчан Б. О., Яковчук К. Ю. – Власник: Міжнародний центр електронно-променевих технологій Інституту електрозварювання ім. Є. О. Патона Національної академії наук України. – № а201106568; заявл. 25.05.2011; опубл. 10.04.2012, Бюл. № 7.
9. Патент № 92307 UA, МПК A61K 9/06 (2006.01), A61K 33/38 (2006.01), A61P 17/02 (2006.01), A61P 31/02 (2006.01), A61P 31/00. Фармацевтична композиція у формі гелю з наночастиками срібла для лікування ран та запальних інфекційних захворювань / Патон Є. Б., Черних В. П., Мовчан Б. О. та ін. – Власники: Патон Борис Євгенович, Національний фармацевтичний університет. – № u201402559; заявл. 14.03.2014; опубл. 11.08.2014, Бюл. № 15.
10. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян; Учебник. – [3-е изд.]. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

Л. О. Булига, В. П. Черних, С. Ю. Штриголь, Б. О. Мовчан, Я. О. Бутко **Експериментальне дослідження ранозагоювальної дії гелю з наночастиками срібла та глюкозаміном**

Уперше проведено вивчення ранозагоювальної активності нового гелю з наночастиками срібла та глюкозаміном за умов лінійної різаної та площинної асептичної рани.

При лікуванні лінійної різаної та площинної асептичної рани експериментальний гель сприяє підвищенню міцності рубцевої тканини, ліквідації процесів запалення, скороченню площі ранового дефекту. Міцність рубцевої тканини у тварин, яких лікували гелем з наночастиками срібла та глюкозаміном, достовірно вища, ніж при використанні препарату порівняння – крему «Дермазин», а повне загоєння за вторинним натягом площинної рани відбувається на 2 доби раніше.

Таким чином, властивості наночастинок срібла відкривають перспективу створення місцевого засобу нового покоління для лікування ран, опіків, запальних інфекційних захворювань шкіри.

Ключові слова: лікування ран, наночастишки срібла, гель, глюкозаміну гідрохлорид

Л. А. Булыга, В. П. Черных, С. Ю. Штриголь, Б. А. Мовчан, Я. А. Бутко **Экспериментальное исследование ранозаживляющего действия геля с наночастицами серебра и глюкозамином**

Впервые проведено изучение ранозаживляющей активности нового геля с наночастицами серебра и глюкозамином в условиях линейной резаной и плоскостной асептической раны.

При лечении линейной резаной и плоскостной асептической раны экспериментальный гель способствует повышению прочности рубцовой ткани, ликвидации воспалительных процессов, сокращению площади раневого дефекта. Прочность рубцовой ткани у животных, которых лечили гелем с наночастицами серебра и глюкозамином, достоверно выше, чем при использовании препарата сравнения – крема «Дермазин», а полное заживление вторичным натяжением плоскостной раны происходит на 2 суток раньше.

Таким образом, свойства наночастиц серебра открывают перспективу создания местного средства нового поколения для лечения ран, ожогов, воспалительных инфекционных заболеваний кожи.

Ключевые слова: лечение ран, наночастицы серебра, гель, глюкозамина гидрохлорид

L. A. Buliga, V. P. Chernykh, S. Y. Shtrygol, B. A. Movchan, Y. A. Butko
Experimental study of wound healing effect of gel with silver nanoparticles and glucosamine

In first time was studied wound healing activity of gel with silver nanoparticles and glucosamine in terms of linear incised wounds and planar aseptic wounds.

Experimental gel improves the strength of scar tissue, eliminate inflammation processes, reducing the area of the wound defect in the treatment of planar and linear incised aseptic wounds. The strength of scar tissue in animals, treated by the gel with nanoparticles of silver and glucosamine was significantly higher than by reference preparation – cream "Dermazin" and complete healing of the planar wound by secondary intention occurs on 2 days earlier. Thus, the properties of silver nanoparticles opened the prospect to making of a new generation of local drugs for the treatment of wounds, burns, inflammatory infections of the skin.

Key words: wounds healing, silver nanoparticles, gel, glucosamine hydrochloride

Надійшла: 10.02.2015 р.

Контактна особа: Булига Лідія Олексіївна, аспірант, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Мельникова, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 95 801 82 57. Електронна адреса: hinidin@mail.ru

І. П. Бухтіярова¹, К. Г. Щокіна², С. М. Дроговоз², О. М. Іщенко³

Фармакологічне дослідження гіпоглікемічних властивостей рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1

¹Донецький національний медичний університет

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

³Науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів, м. Санкт-Петербург

Ключові слова: стрептозотоциновий діабет, нікотинамід, гіпоглікемічна дія, ралейкін

Незважаючи на досягнення в галузі сучасної діабетології та фармакології, цукровий діабет (ЦД) є невиліковною хворобою, а його ускладнення посідають третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань і є однією з провідних причин інвалідизації та смертності населення світу. Міжнародна Федерація Діабету (IDF) нещодавно опублікувала оновлені дані, які показали, що в світі на ЦД хворіє 347 млн осіб [1]. Прогнозується, що в 2035 році загальна чисельність страждаючих на ЦД збільшиться на 55 % і досягне 592 млн осіб, при цьому понад 90 % з них матимуть ЦД II типу [2]. За останні 10 років кількість хворих на ЦД в Україні зросла більше ніж у 1,5 рази і становить понад 1,3 млн, а це складає понад 2 % від усього населення країни. Тому оптимізація терапії ЦД є однією з актуальних медичних та соціальних проблем сучасності [3].

Численні світові та вітчизняні дослідження присвячено розробці нових способів лікування ЦД II типу з урахуванням його патогенетичних механізмів. Сформульована останніми роками мультигенна концепція розвитку ЦД дала змогу відійти від «глюкоцентричної» теорії, яка обґрунтовувала терапію ЦД протягом багатьох років, та визначити нові підходи до його лікування. Сьогодні пріоритет слід надавати антидіабетичним препаратам, фармакодинаміка яких не обмежується гіпоглікемічною дією, а дозволяє виявляти позитивний вплив на декілька основних патогене-

тичних ланок захворювання [1, 3]. Згідно з сучасними уявленнями, одним з перспективних напрямів оптимізації терапії ЦД II типу є антиінтерлейкінова терапія [4, 5].

Як відомо, при ожирінні клітини жирової тканини секретують прозапальні цитокіни (ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-1), які беруть участь у розвитку запалення та формуванні інсулінорезистентності. ІЛ-1 також гальмує секрецію інсуліну, що викликає пригнічення утилізації глюкози тканинами та депресію глікогеноутворення. Таким чином, інсулінорезистентність, посилення глюконеогенезу та пригнічення утилізації глюкози зрештою призводять до розвитку гіперглікемії та порушення толерантності до глюкози [6–11].

Оскільки доведено участь прозапальних цитокінів, зокрема, ІЛ-1 у патогенезі ЦД II типу, постає питання щодо обґрунтування блокади рецепторів до ІЛ-1 як одного з перспективних напрямів удосконалення патогенетичної терапії ЦД.

Мета дослідження – експериментальне вивчення гіпоглікемічних властивостей оригінального рекомбінантного антагоніста рецепторів ІЛ-1 ралейкіну, отриманого в Санкт-Петербурзькому НДІ особливо чистих біопрепаратів (Росія), за умов модельного ЦД у щурів.

Матеріали та методи. Модельну патологію відтворювали за допомогою одноразового внутрішньоочеревинного введення білим безпородним щурам стрептозоточину в дозі 65 мг/кг через 15 хв після внутрішньоочеревинного введення нікотинамід у дозі 230 мг/кг [12].

Як референс-препарати було обрано метформін (Діаформін, виробництва

БАТ «Фармак», табл. 0,5 г) та анакінру (Кінерет, виробництва «Swedish Orphan Biovitrum» (Швеція), пор. д/і 0,1 г). Вибір препаратів порівняння зумовлений тим, що метофмін є еталонним гіпоглікемічним препаратом, який входить до стандартів лікування ЦД обох типів [13, 14], а анакінра – рекомбінантний антагоніст рецепторів ІЛ-1 з доведеною гіпоглікемічною активністю, який є аналогом досліджуваного препарату [7, 15].

Досліджувані речовини вводили в профілактично-лікувальному режимі з початку відтворення модельної патології протягом 28 діб 1 раз на 1 добу: ралейкін у дозі 7 мг/кг та анакінру в дозі 8 мг/кг – підшкірно [6], метформін у дозі 30 мг/кг – внутрішньошлунково [13]. Гіпоглікемічні властивості досліджуваних препаратів оцінювали за наступними показниками: базальною глікемією в динаміці – на 1, 14 та 28 добу дослідження; на 28 добу дослідження – за вмістом інсуліну в сироватці крові, індексом інсулінорезистентності НОМА-ІR.

Уміст глюкози в крові оцінювали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози «Ексан-Г» (Литва) [16], інсулінемію – методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-набору (Марбург, Німеччина). НОМА-ІR розраховували за формулою [12]:

$$\text{НОМА-ІR} = \frac{\text{глюкоза (ммоль/л)} \cdot \text{інсулін (мкОд/мл)}}{22,5}$$

Облік результатів у вигляді середнього арифметичного $\pm$ стандартної

похибки середнього та статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Стьюдента з поправкою Бонфероні.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження наведено в таблицях 1–2.

В основі відтворення даної моделі ЦД лежить частковий захист β -клітин від цитотоксичної дії стрептозотоцину за допомогою відповідних доз нікотинаміду. Уведення нікотинаміду за 15 хв до внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину сприяє розвитку стабільної помірної базальної гіперглікемії та 40 % збереженню запасів інсуліну. Зазначена модель характеризується інтолерантністю до вуглеводів, відносною недостатністю секреції інсуліну у відповідь на підвищений рівень глюкози та збереженням секреторної реакції на неглюкозні секретогени, тобто дозволяє відтворити головні патогенетичні ознаки ЦД II типу у людини [12].

Встановлено, що зв'язування інсуліну з мембранами клітин печінки за умов даної моделі прогресивно знижується, починаючи з 15 доби після індукції діабету, та сягає максимуму через 60 діб від початку експерименту, що призводить до розвитку вторинної інсулінорезистентності [12, 14].

Так, на 1 добу дослідження вміст глюкози в сироватці крові тварин групи контрольної патології достовірно збільшився в 2,1 разу, на 14 добу – у 2,5 разу, на 28 добу – у 2,3 разу порівняно з показниками щурів групи інтактного контролю (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка глікемії в щурів за умов моделювання цукрового діабету та впливу ралейкіну, $M \pm m$ ($n = 7$)

Група тварин	Уміст глюкози в сироватці крові, ммоль/л		
	1 доба	14 доба	28 доба
Інтактний контроль	3,9 $\pm$ 0,2	4,1 $\pm$ 0,2	3,9 $\pm$ 0,2
Діабет (контрольна патологія)	8,0 $\pm$ 0,2*	10,3 $\pm$ 0,1*	9,0 $\pm$ 0,2*
Діабет + ралейкін (7 мг/кг)	8,0 $\pm$ 0,2*/#	6,9 $\pm$ 0,2*/*/#	6,2 $\pm$ 0,2*/*/#
Діабет + метформін (30 мг/кг)	9,1 $\pm$ 0,2*/**	8,6 $\pm$ 0,2*/**	7,8 $\pm$ 0,2*/**
Діабет + анакінра (8 мг/кг)	8,3 $\pm$ 0,2*/#	7,3 $\pm$ 0,2*/*/#	6,8 $\pm$ 0,2*/*/#

Примітка. Тут і в табл. 2: статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): *до групи інтактного контролю; **до групи контрольної патології, *до метформіну; # – кількість тварин у групі.

Таблиця 2

Уміст інсуліну в крові щурів та індекс інсулінорезистентності НОМА-IR на 28 добу після моделювання цукрового діабету та застосування ралейкіну (n = 7)

Показник	Інтактний контроль	Діабет (контрольна патологія)	Діабет + ралейкін (7 мг/кг)	Діабет + метформін (30 мг/кг)	Діабет + анакінра (8 мг/кг)
Інсулін, мКОД/мл	1,7 ± 0,1	2,9 ± 0,2*	1,8 ± 0,1**/#	1,2 ± 0,1*/**	1,5 ± 0,1*/**/#
НОМА-IR	0,30 ± 0,02	1,20 ± 0,10*	0,48 ± 0,04*/**	0,41 ± 0,03*/**	0,47 ± 0,04*/**

При цьому вміст інсуліну в сироватці крові тварин на 28 добу експерименту підвищився в 1,7 разу, а індекс інсулінорезистентності НОМА-IR зріс у 4 рази порівняно з відповідними показниками в групі інтактного контролю (табл. 2). Отримані результати свідчать про розвиток помірної базальної гіперглікемії, зниження секреції інсуліну та розвиток інсулінорезистентності.

Через 1 добу після моделювання діабету базальна глікемія в усіх групах тварин, що отримували досліджувані речовини, достовірно не відрізнялася від показника групи контрольної патології, а в групі метформіну навіть перевищувала даний показник у 1,1 разу. Але подальше застосування всіх досліджуваних речовин сприяло зниженню гіперглікемії. Так, під дією ралейкіну вміст глюкози в сироватці крові тварин на 14 та 28 добу був достовірно нижчим за показники групи контрольної патології в 1,7 та 1,6 разу відповідно. На 28 добу експерименту вміст інсуліну в сироватці крові тварин, що отримували ралейкін, був в 1,6 разу нижчий за вміст інсуліну в крові тварин групи контрольної патології та достовірно не відрізнявся від відповідного показника в групі інтактного контролю. Також зафіксовано значне зниження інсулінорезистентності, про що свідчить достовірне зниження НОМА-IR у 2,5 разу порівняно з контрольною патологією.

На тлі анакінри базальна глікемія на 14 добу експерименту знизилася в 1,4 разу, на 28 добу – у 1,3 разу порівняно з показниками групи контрольної патології. Рівень інсуліну в сироватці крові щурів, яким вводили анакінру, на 28 добу дослідження був в 1,9 разу

нижчим, ніж у групі контрольної патології, індекс НОМА-IR достовірно знизився в 2,6 разу.

Уведення метформіну сприяло достовірному зниженню вмісту глюкози в сироватці крові тварин на 14 та 28 добу в середньому в 1,2 разу відносно показників групи контрольної патології. Рівень інсуліну на тлі метформіну достовірно знизився в 2,4 разу, індекс НОМА-IR – у 2,9 разу. Тобто, за впливом на інсулінемію метформін достовірно перевершував дію ралейкіну та анакінри. Подібна тенденція спостерігалася також за впливом на НОМА-IR, але достовірної різниці цих показників у групах тварин, що отримували досліджувані речовини, не зафіксовано (табл. 2).

Таким чином, усі досліджені препарати гальмували розвиток модельного ЦД II типу, достовірно знижували гіперглікемію, інсулінемію та інсулінорезистентність. За гіпоглікемічною дією ралейкін та анакінра достовірно не відрізнялися між собою, але дещо перевершували дію метформіну. За нормалізувальним впливом на рівень інсуліну в сироватці крові експериментальних тварин метформін достовірно перевищував дію ралейкіну та анакінри, а за впливом на НОМА-IR – виявив тенденцію до перевищення. Отримані результати збігаються з даними численних досліджень щодо механізму дії та фармакодинаміки метформіну, пов'язаних, перш за все, зі зниженням інсулінорезистентності на тлі ЦД [13, 14].

Висновки

Таким чином, на моделі стрептозотоцинового діабету з нікотинамідом у щурів оригінальний рекомбінантний антаго-

ність рецепторів ІЛ-1 ралейкін виявив антидіабетичні властивості, а саме, спричиняв гіпоглікемічну дію, гальмував розвиток гіперінсулінемії та знижував ознаки інсулінорезистентності. За гіпоглікемічною дією та впливом на індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР ралейкін не поступався препаратам порівняння метформіну та рекомбінантному антагоністу рецепторів ІЛ-1 з доведеними антидіабетичними власти-

востями – анакінрі, за впливом на вміст інсуліну в сироватці крові експериментальних тварин ралейкін поступався метформіну та достовірно не відрізнявся від анакінри. Отримані результати дослідження свідчать про важливу роль ІЛ у розвитку ЦД II типу та роблять ралейкін перспективним препаратом для подальшого доклінічного та клінічного вивчення з метою включення до комплексної терапії ЦД.

1. Балаболкин М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. – М., 2005. – 512 с.
2. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности / Ю. И. Сунцов, Л. Л. Болотская, О. В. Маслова [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 15–18.
3. Дедов И. И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу / И. И. Дедов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 1. – С. 7–13.
4. Прозапальні цитокіни при цукровому діабеті 1-го типу / В. А. Скибчик, Я. Г. Гутор, М. О. Войнович та ін. // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2012. – № 1. – С. 57–60.
5. Mechanisms of pancreatic β -cell death in type 1 and type 2 diabetes. Many differences, few similarities / М. Snop, N. Welsh, J. C. Jonas et al. // Diabetes. – 2005. – V. 54, Suppl. 2. – P. S97–S107.
6. Бухтіярова І. П. Вивчення впливу антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 на перебіг дексаметазонового діабету в щурів / І. П. Бухтіярова // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – № 3 (32). – С. 50–54.
7. Патент на корисну модель 92304 U, МПК А61Р 3/10. Застосування антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 ралейкіну в терапії інсуліннезалежного цукрового діабету / Бухтіярова І. П., Дрогвоз С. М., Іщенко О. М. – № u 2014 02454; заявл. 12.03.2014; опубл. 11.08.2014, Бюл. № 15. – 6 с.
8. Björjesson A. Altered proinsulin conversion in rat pancreatic islets exposed long-term to various glucose concentrations or interleukin-1beta / A. Björjesson, C. Carlsson // J Endocrinol. – 2007. – V. 192 (2). – P. 381–387.
9. Human tumor necrosis factor potentiates human interleukin 1-mediated rat pancreatic beta-cell cytotoxicity / T. Mandrup-Poulsen, K. Bendtzen, C.A. Dinarello [et al.] // J. Immunol. – 1987. – V. 139 (12). – P. 4077–4082.
10. Interleukin-1 receptor antagonist prevents low dose streptozotocin induced diabetes in rats / J. O. Sandberg, A. Andersson, D. L. Eizirik [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 1994. – V. 202 (1). – P. 543–548.
11. Long-term treatment with interleukin-1 β induces insulin resistance in murine and human adipocytes / C. Lagathu, L. Yvan-Charvet, J. P. Bastard [et al.] // Diabetologia. – 2006. – № 49. – P. 2162–2173.
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
13. Вплив метформіну на розвиток інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном у щурів / В. В. Полторах, Н. І. Горбенко, О. В. Іванова, М. Ю. Горшунська // Ендокринологія. – 2000. – Т. 5, № 2. – С. 249–251.
14. Шумейко О. Г. Експериментальне обґрунтування застосування екстракту з мідії чорноморської (*Mytilus galloprovincialis* Lam.) у комплексній терапії цукрового діабету : Дис. канд. мед. наук : 14.01.14 – ендокринологія / О. Г. Шумейко. – Х., 2009. – 153 с.
15. Sustained Effects of Interleukin-1 Receptor Antagonist Treatment in Type 2 Diabetes / С. М. Larsen, M. Faulenbach, J.A. Hsnes [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – V. 32, № 9. – P. 1663–1668.
16. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая [и др.]; под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1997. – 368 с.

І. П. Бухтіярова, К. Г. Щокіна, С. М. Дрогвоз, О. М. Іщенко

Фармакологічне дослідження гіпоглікемічних властивостей рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1

Згідно з сучасними уявленнями про патогенез цукрового діабету (ЦД) II типу, одну з провідних ролей у розвитку захворювання відіграють прозапальні цитокіни, а саме інтерлейкін-1 (ІЛ-1). У статті наведено результати експериментального вивчення гіпоглікемічних властивостей оригінального рекомбінантного антагоніста рецепторів ІЛ-1 ралейкіну на моделі ЦД II типу.

Визначено, що на моделі стрептозототин-індукованого діабету з нікотинамідом у щурів ралейкін виявив антидіабетичні властивості, а саме, спричиняв гіпоглікемічну дію, гальмував розвиток

гіперінсулінемії та знижував ознаки інсулінорезистентності. За гіпоглікемічною дією та впливом на індекс інсулінорезистентності HOMA-IR ралейкін не поступався препаратам порівняння метформіну та анакінри, за впливом на вміст інсуліну в сироватці крові експериментальних тварин ралейкін поступався метформіну та достовірно не відрізнявся від анакінри. Отримані результати дослідження свідчать про важливу роль ІЛ у розвитку ЦД II типу та роблять ралейкін перспективним препаратом для подальшого доклінічного та клінічного вивчення з метою включення до комплексної терапії ЦД.

Ключові слова: стрептозотоциновий діабет, нікотинамід, гіпоглікемічна дія, ралейкін

И. П. Бухтиярова, Е. Г. Щекина, С. М. Дроговоз, А. М. Ищенко
Фармакологическое исследование гипогликемических свойств
рекомбинантного антагониста рецепторов интерлейкина-1

Согласно современным представлениям о патогенезе сахарного диабета (СД) II типа, одну из ведущих ролей в развитии заболевания играют провоспалительные цитокины, а именно, интерлейкин-1 (ИЛ-1). В статье приведены результаты экспериментального изучения гипогликемических свойств оригинального рекомбинантного антагониста рецепторов ИЛ-1 ралейкина на модели СД II типа. Определено, что на модели стрептозотоксин-индуцированного диабета с никотинамидом у крыс ралейкин обнаружил противодиабетические свойства, а именно, вызывал гипогликемическое действие, тормозил развитие гиперинсулинемии и снижал признаки инсулинорезистентности. По гипогликемическому действию и влиянию на индекс инсулинорезистентности HOMA-IR ралейкин не уступал препаратам сравнения метформину и анакинре, по влиянию на содержание инсулина в сыворотке крови экспериментальных животных ралейкин уступал метформину и достоверно не отличался от анакинры. Полученные результаты исследования свидетельствуют о важной роли ИЛ в развитии СД II типа и делают ралейкин перспективным препаратом для дальнейшего доклинического и клинического изучения с целью включения в комплексную терапию СД.

Ключевые слова: стрептозотоциновый диабет, никотинамид, гипогликемическое действие, ралейкин

I. P. Bukhtiyarova, K. G. Shchokina, S. M. Drogovoz, A. M. Ishenko
Pharmacological study of hypoglycemic properties of recombinant
interleukin-1 receptor antagonist

According to modern concepts of the diabetes mellitus (DM) pathogenesis type II pro-inflammatory cytokines, namely interleukin-1 (IL-1), play one of the leading roles in the development of the disease. The article presents the results of the experimental study of original recombinant antagonist IL-1 receptor raleukin hypoglycemic properties on the model of DM II type. It is determined that raleukin possesses antidiabetic properties on the model of streptozotocin-induced diabetes with nicotinamide in rats, namely, showed hypoglycemic effect, inhibited the development of hyperinsulinemia and reduced signs of insulin resistance. According to the hypoglycemic effect and influence on insulin resistance index HOMA-IR raleukin was not inferior to the reference drugs metformin and anakinra, raleukin was inferior to metformin and did not differ significantly from anakinra according to influence on the insulin level in the blood serum of experimental animals. The results obtained confirm the important role of IL in the development of DM type II and make raleukin the promising drug for further preclinical and clinical study with aim to be included in the complex DM therapy.

Key words: streptozotocin diabetes, nicotinamide, hypoglycemic effect, raleukin

Надійшла: 27.02.2015 р.

Контактна особа: Щокіна Катерина Геннадіївна, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Мельникова, м. Харків. Тел.: + 38 057 706 30 69. Електронна пошта: asya@ukr.net

Н. Ю. Коропецька¹, Д. Д. Остапів², І. О. Нєктеґасєв¹,
Р. Б. Лесик¹, О. Р. Піняжко¹

Вплив речовини LES-2222, ретаболілу та тестостерону пропіонату на біохімічні показники в крові щурів за харчової депривації

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²Інститут біології тварин НААН, м. Львів

Ключові слова: анаболічна дія, харчова депривація, ретаболіл, тестостерону пропіонат, похідне тіопіранотіазолу (речовина LES-2222*)

Повноцінне забезпечення організму збалансованим за основними поживними елементами раціоном є необхідною умовою для підтримання фізіологічних функцій та протікання біохімічних процесів у клітинах. Тривале голодування призводить до зниження вмісту глюкози, а також гліколітичних інтрамедіатів – фосфоенолпірувату, пірувату та лактату в організмі.

З метою стимуляції процесів регенерації та синтезу білка використовують анаболічні засоби, дія яких спрямована на прискорення оновлення й утворення структурних частин клітин, у першу чергу, м'язових структур [1].

Для оцінки анаболічного ефекту того чи іншого препарату використовують анаболічний індекс, який є відношенням анаболічна активність/андрогенна активність. Проблема пошуку препарату з максимальною анаболічною активністю на фоні мінімального андрогенного впливу є відкритою та актуальною [2]. Показаннями до застосування такого препарату є низка патологічних станів (кахексія різноманітного генезу, м'язова дистрофія, остеопороз, переломи кісток, незавершений остеогенез, псевдоартроз, гіпогонадізм, опікові травми, саркопенія, інфекційні хвороби [3–6].

**Речовину LES-2222 – похідне тіопіранотіазолу – синтезовано на кафедрі органічної, біоорганічної та фармацевтичної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького під керівництвом професора Р. Б. Лесика.*

Незважаючи на значний потенціал анаболічних стероїдів, ключовою проблемою залишається питання побічних ефектів при їхньому тривалому застосуванні [7]. Враховуючи це, значна увага фармакологічної науки прикута до пошуку й створення анаболічних засобів нестероїдної структури з покращеними параметрами біодоступності та нетоксичності [8]. Широкий спектр біологічної активності, антибактеріальний, протигрибковий, протизапальний, протипухлинний, протівірусний ефекти демонструють похідні 4-тіазолідинону. Цим структурам також притаманна антиоксидантна дія, яка переважно комбінується з іншими видами активності, та доволі часто антиоксидантний ефект є бажаним і необхідним для забезпечення клітинного анаболізму [9].

Мета дослідження – встановити вплив нового похідного тіопіранотіазолу (речовини LES-2222) порівняно з препаратами анаболічної дії, ретаболілом та тестостерону пропіонатом на біохімічні показники в крові щурів за умов харчової депривації.

Матеріали та методи. Для досліджень було відібрано 30 самців щурів (*Rattus norvegicus* var. Alba, лінії Wistar) віком 5–6 місяців, масою 330–360 г, яких утримували в стандартних умовах віварію та формували з них 5 груп, по 6 тварин у кожній: 1 – інтактні тварини, отримували повноцінний раціон (контроль), 2 – тварини, яких піддавали харчовій депривації протягом 9 діб з вільним доступом до води, групи 3–5 – дослідні тварини, яким на фоні харчової депривації вводили щоденно впродовж 9 діб

ретаболілі внутрішньом'язово, 2 мг/кг), субстанцію LES-2222 в умовно терапевтичній дозі, що становить 1/10 ЛД₅₀ (внутрішньоочеревинно, 20 мг/кг), тестостерону пропіонат (1 % олійний розчин внутрішньом'язово, 0,5 мг/кг маси тіла) відповідно. У роботі використано ретаболілі («Гедеон Ріхтер», Угорщина) та тестостерону пропіонат (ВАТ «Фармак», Україна). Експерименти з тваринами проводили відповідно до вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин» [10] і Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (21.02.2006 р.) [11].

Для вивчення біохімічних показників після декапітації щурів під ефірним наркозом відбирали кров, отримували сироватку та плазму за стандартними методиками.

У плазмі крові визначали:

- концентрацію глюкози – глюкозо-оксидазним методом (ммоль/л);
- уміст тригліцеридів – за кольоровою реакцією з хромотроповою кислотою (ммоль/л).

У сироватці крові визначали:

- активність ензимів трансамінування: АЛТ і АСТ (од/л) – з динітрофенілгідразом;
- активність гамма-глутамілтрансфери (ГГТФ) – кінетично з гліцил-гліцином і L-гамма-глутаміл-3-карбокси-4-нітроанлідом (од/л);
- активність лужної фосфатази (ЛФ) – з бета-гліцерофосфатом натрію за вмістом неорганічного фосфору (од/л);
- уміст загального білірубину – методом діазореакції (мкмоль/л);
- уміст загального холестеролу за забарвленим комплексом з сірчаною, оцтовою кислотами та хлорним залізом при довжині хвилі 540 нм (ммоль/л); [12–14].

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи методи варіаційної статистики за t-критерієм Стюдента. Достовірними вважали відмінності при $p \leq 0,05$ [15].

Результати та їх обговорення.

Вивченням умісту глюкози в крові тварин виявлено, що найвищим було значення показника ($5,10 \pm 1,84$) ммоль/л)

у тварин контрольної групи, яких утримували на збалансованому раціоні (таблиця).

За харчової депривації та на фоні введення ретаболілу порівняно з інтактними тваринами вміст глюкози знижувався на 17,3 %, на 15,7 % за використання речовини LES-2222 і на 9,1 % при застосуванні тестостерону пропіонату. Однак різниця між значеннями показника у тварин контрольних і дослідних груп знаходиться в межах похибки середнього арифметичного і статистично невірогідна ($p > 0,05$). Подібні результати стосовно змін окремих показників вуглеводного обміну щурів при харчовій депривації отримані й іншими вченими [16].

Про функціональний стан печінки свідчить активність ензимів переамінування – АЛТ і АСТ. Так, за голодування щурів активність АЛТ знижується на 22,0 % порівняно з інтактними тваринами. Знижена активність ензиму свідчить про нестачу субстратів для трансамінування та використання їх як джерел енергії для поповнення потреб організму. Уведення щурам, що голодували, ретаболілу, речовини LES-2222 і тестостерону пропіонату також призводить до зниження активності ензиму на 29,7; 27,5 і 25,1 % відповідно, але достовірної різниці порівняно з показником інтактних тварин не було. Тенденцію до зниження активності АЛТ спостерігали за використання ретаболілу, речовини LES-2222 і тестостерону пропіонату порівняно з показником тварин, що голодували.

Активність АСТ у сироватці крові за повноцінної годівлі тварин становить ($214,80 \pm 21,25$) од/л, а за голодування щурів – на 50,6 % ($p < 0,05$) вища. Подібні результати стосовно впливу харчової депривації отримані й у інших дослідженнях [17, 18].

Активність АСТ має тенденцію до зменшення при застосуванні досліджуваних речовин порівняно з групою тварин за умов харчової депривації та достовірно не відрізняється від контролю (інтактних тварин).

При визначенні коефіцієнта Де Рітца (відношення АСТ до АЛТ) виявлено, що в інтактних тварин він становить 2,5,

Біохімічні показники крові щурів за умов харчової депривації та впливу ретаболілу, речовини LES-2222 і тестостерону пропіонату, $M \pm m$ ($n = 6$)

Показник	Експериментальна група				
	Інтактні тварини (контроль)	Харчова депривація	+ Ретаболіл	+ Речовина LES-2222	+ Тестостерону пропіонат
Глюкоза, ммоль/л	5,10 ± 1,84	4,20 ± 1,42	4,20 ± 1,73	4,30 ± 1,81	4,60 ± 1,25
АЛТ, од/л	85,40 ± 6,85	70,00 ± 5,50	60,10 ± 7,45	62,00 ± 4,80	65,70 ± 6,75
АСТ, од/л	214,80 ± 21,25	323,70 ± 31,50*	273,70 ± 28,75	238,90 ± 26,85	263,00 ± 29,40
ГГТФ, од/л	63,20 ± 7,55	129,70 ± 14,42*	102,70 ± 10,74	93,80 ± 9,81*	94,70 ± 11,31*
ЛФ, од/л	116,70 ± 16,40	222,30 ± 20,50*	169,60 ± 18,30	146,00 ± 20,40#	155,60 ± 21,70
Білірубін, мкмоль/л	6,20 ± 2,45	7,90 ± 3,85	7,80 ± 2,70	6,70 ± 1,95	7,80 ± 3,21
Тригліцериди, ммоль/л	0,83 ± 0,12	0,42 ± 0,14*	0,48 ± 0,09	0,53 ± 0,08	0,63 ± 0,12
Холестерин, ммоль/л	0,82 ± 0,18	1,27 ± 0,27	1,17 ± 0,18	1,11 ± 0,24	0,88 ± 0,12

Примітка. *Різниця достовірна порівняно з показниками інтактних тварин, $p \leq 0,05$, #різниця достовірна порівняно з показниками тварин з харчовою депривацією, $p \leq 0,05$; n – кількість тварин у групі.

а у щурів за харчової депривації зростає до 4,62. Використання ретаболілу, речовини LES-2222 і тестостерону пропіонату на фоні голодної дієти характеризується нижчою величиною коефіцієнта Де Рітиса та становить 4,55; 3,85 і 4,00 відповідно.

Про зміни функціонального стану печінки свідчить також активність ГГТФ. Так, активність ензиму в крові тварин, які забезпечені повноцінним раціоном, становить $(63,20 \pm 7,55)$ од/л, а за голодування підвищується в 2 рази $(129,70 \pm 14,42)$ од/л ($p < 0,05$). За впливу досліджуваних речовин спостерігається тенденція до зменшення активності ГГТФ порівняно з показником тварин за умов харчової депривації (на 20,9 % – при застосуванні ретаболілу, на 27,3 % – речовини LES-2222 і на 27,0 % – тестостерону пропіонату), але ці показники залишаються достовірно вищими, ніж у контролі.

Встановлено, що активність ЛФ у сироватці крові інтактних щурів складає $(116,70 \pm 16,40)$ од/л, а за голодної

дієти зростає майже в 2 рази $(222,30 \pm 20,50; p < 0,05)$. Після застосування досліджуваних речовин на фоні харчової депривації активність ферменту стає нижчою та достовірно не відрізняється від інтактного контролю. Лише за умов застосування речовини LES-2222 активність ЛФ знижується на 34,5 % ($p < 0,05$) порівняно з показником тварин, що голодують. Отже, голодування тварин призводить до вірогідного підвищення активності ЛФ у сироватці крові, що свідчить про порушення функціонування печінки, пошкодження внутрішньопечінкових жовчних шляхів та інтрагепатитний холестаз. Уведення досліджуваних речовин в організм щурів з харчовою депривацією частково зменшує негативний вплив голодування на функціональний стан печінки. Найбільший вплив на активність ЛФ виявлено при введенні речовини LES-2222.

Згідно з отриманими даними, показники вмісту білірубину в сироватці крові тварин усіх експериментальних

груп достовірно не змінювалися як за умов харчової депривації, так і під впливом досліджуваних речовин.

Відомо, що вміст у крові тригліцеридів є одним із показників для діагностики порушень жирового обміну. При дослідженні вмісту тригліцеридів у плазмі крові інтактних тварин він становив $(0,83 \pm 0,12)$ ммоль/л, а за голодної дієти величина показника – в 2 рази нижча. Це підтверджує той факт, що за харчової депривації тригліцериди використовуються як джерело поживних речовин для забезпечення життєдіяльності організму. За умов введення голодуючим тваринам досліджуваних речовин уміст тригліцеридів у крові мав тенденцію до збільшення, особливо при застосуванні речовини LES-2222 (на 26,1 %) і тестостерону пропіонату (на 50,0 %), але достовірно не відрізнявся від показників групи контролю та тварин з харчовою депривацією. Отримані результати свідчать, що речовина LES-2222 та досліджені анаболічні засоби не впливають на вміст нейтральних ліпідів у плазмі крові тварин, що голодують.

Подальшими дослідженнями встановлено, що вміст холестерину за умов харчової депривації та застосування речовини LES-2222, ретаболілу та тестостерону пропіонату має тенденцію до підвищення, але статистично достовірно не відрізняється від такого у контролі та за голодування.

Таким чином, результати проведеного дослідження на тваринах за умов харчової депривації дозволили встановити, що нове похідне тіопіранотіазолу, сполука LES-2222, призводить до позитивних змін біохімічних показників сироватки крові, характерних для ефектів відомих анаболічних засобів – ретаболілу та тестостерону пропіонату. Отримані результати обґрунтовують доцільність проведення поглибленого дослідження речовини LES-2222 як потенційного анаболічного засобу.

Висновки

За умов харчової депривації впродовж 9 діб у сироватці та плазмі крові щурів змінювалася більшість досліджених показників: статистично достовірно підвищувалася активність АСТ, ГГТФ, ЛФ, зменшувався вміст тригліцеридів. Уведення протягом 9 діб речовини LES-2222, ретаболілу та тестостерону пропіонату тваринам, що голодували, призводило до нормалізації цих показників, за винятком активності ГГТФ, яка залишалася вищою за показник інтактного контролю. На відміну від препаратів порівняння введення речовини LES-2222 призводило до статистично достовірного зменшення активності ЛФ порівняно з показником тварин за харчової депривації.

Отримані результати обґрунтовують доцільність проведення поглибленого дослідження речовини LES-2222 як потенційного анаболічного засобу.

1. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск п'ятий [Електронний ресурс] / ДП «Державний експертний центр МОЗ України» ; ред. Р. В. Богатирьова, Р. М. Богачев, В. Ф. Москаленко, М. М. Нестерчук, В. І. Мальцев, А. М. Морозов, В. Д. Парій, А. В. Степаненко, Т. М. Думенко. – Київ, 2013. – 1 електрон. опт. диск (DVD-ROM): кольор.; 12 см. – Розділ 12. Урологія, андрологія, сексопатологія, нефрологія. Лікарські засоби. 12.2.4. Гормони статевих залоз та препарати, що застосовуються при патології статевої системи. – С. 764–766.
2. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідинони та споріднені гетероциклічні системи. Нові напрямки досліджень кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010. – № 3–4. – С. 14–30.
3. От структуры и функции ферментов биосинтеза стероидов к новым генно-инженерным технологиям / Л. А. Новикова, Я. В. Фалетров, И. Е. Ковалева [и др.] // Успехи биологической химии. – 2009. – № 4 9. – С. 159–210.
4. Anabolic-Androgenic Steroids / J. C. Verster, K. Brady, M. Galanter, P. Conrod // Drug Abuse and Addiction in Medical Illness: Causes, Consequences and Treatment. – Berlin, Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2012. – (ISBN 978-1-4614-3375-0). – P. 251–264.
5. Bossola M. Novel treatments for cancer cachexia / M. Bossola, F. Pacelli, G. Doglietto. // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2007. – № 16. – P. 1241–1253.
6. Cardiac cachexia: A systematic overview / S. von Haehling, M. Lainscak, J. Springer, S. D. Anker. // Pharmacology & Therapeutics. – 2009. – № 121. – P. 227–252.

7. Dodge T. The use of anabolic androgenic steroids and polypharmacy: A review of the literature / T. Dodge, M. F. Hoagland // Drug and Alcohol Dependence. – 2011. – № 114. – P. 100–109.
8. Poole K. E. Osteoporosis and its management / K. E. Poole, J. E. Compston. // BMJ. – 2006. – № 16. – P. 1251–1256.
9. Turner C. The myotonic dystrophies: diagnosis and management / C. Turner, D. Hilton-Jones // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2010. – № 81. – P. 358–367.
10. Європейська конвенція щодо захисту хребетних тварин (Strasbourg: Council of Europe 18.03.1986)
11. Закон України. Про захист тварин від жорстокого поводження [Електронний ресурс] // Відомості Верховної Ради України (ВВР). – 2006. – Режим доступу до ресурсу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.
12. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / Влізло В. В., Федорук Р. С., Ратич І. Б. [та ін.]; за ред. В. В. Влізла. – Львів : Сполом, 2012. – 764 с.
13. Reitmann S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic puruvic transaminases. / Reitmann S. Frankel S. // Amer. J. Clin. Path. – 1957. – V. 28, № 1. – P. 56–63.
14. Лабораторные методы исследования в клинике: М51 Справочник / Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. [и др.]; под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.
15. Плохинский Н. А. Биометрия / Н. А. Плохинский. – М. : Изд-во МГУ, 1970. – 366 с.
16. Влияние пищевой депривации на углеводный метаболизм в органах и тканях крыс / Т. А. Косматых, М. Ю. Шевченко, В. Н. Попов, А. Т. Епринцев // Вестник ВГУ. Серия химия, биология. – 2001. – № 2. – С. 118–120.
17. Марчишин С. М. Фармакологічне обґрунтування створення нового лікарського препарату на основі екстракту пірїю повзучого: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фармацевтичних наук: спец.14.03.05 «Фармакологія» / Марчишин С. М.; Національний фармацевтичний університет. – Харків, 2007. – 38 с.
18. Тацький О. Ф. Анаболічна дія хіноболіну: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец.14.03.05 «Фармакологія» / Тацький О. Ф.; Одеський державний медичний університет. – Одеса, 2010. – 22 с.

Н. Ю. Коропецька, Д. Д. Остапів, І. О. Нектегаєв, Р. Б. Лесик, О. Р. Піняжко
Вплив речовини LES-2222, ретаболілу та тестостерону пропіонату на
біохімічні показники в крові щурів за харчової депривації

Мета дослідження – встановити вплив нового похідного тіопіранотіазолу (речовини LES-2222) порівняно з препаратами анаболічної дії, ретаболілом та тестостерону пропіонатом на біохімічні показники крові щурів за умов харчової депривації.

Досліди проводили на білих щурах-самцях, яких утримували за умов харчової депривації протягом 9 діб. Тваринам дослідних груп щоденно впродовж голодування вводили одну з досліджуваних сполук: речовину LES-2222 (20 мг/кг внутрішньоочеревинно), ретаболіл (2 мг/кг внутрішньом'язово), тестостерону пропіонат (0,5 мг/кг внутрішньом'язово). Через 9 діб у крові щурів вивчали рівень глюкози, вміст тригліцеридів, загального холестерину та білірубину, а також активність аланін- та аспартаттрансамінзи (АЛТ, АСТ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТФ), лужної фосфатази (ЛФ).

Результати дослідження показали, що на фоні голодної дієти в сироватці та плазмі крові щурів змінюється більшість досліджених біохімічних показників. Зокрема, достовірно підвищувалася активність АСТ, ГГТФ, ЛФ, зменшувався вміст тригліцеридів. Уведення протягом 9 діб речовини LES-2222, ретаболілу та тестостерону пропіонату тваринам, що голодували, призводило до нормалізації цих показників, за винятком активності ГГТФ, яка залишалася дещо вищою за показник інтактного контролю. На відміну від препаратів порівняння введення речовини LES-2222 призводило до статистично достовірного зменшення активності ЛФ порівняно з показником тварин за харчової депривації.

Таким чином, результати проведеного дослідження на тваринах за умов харчової депривації дозволили встановити, що нове похідне тіопіранотіазолу, сполука LES-2222, призводить до позитивних змін біохімічних показників у сироватці та плазмі крові, характерних для ефектів відомих анаболічних засобів – ретаболілу та тестостерону пропіонату. Отримані результати обґрунтовують доцільність проведення поглибленого дослідження речовини LES-2222 як потенційного анаболічного засобу.

Ключові слова: анаболічна дія, харчова депривація, ретаболіл, тестостерону пропіонат, похідне тіопіранотіазолу (речовина LES-2222)

Н. Ю. Коропецкая, Д. Д. Остапив, И. О. Нектегаев, Р. Б. Лесык, О. Р. Пиняжко
Влияние вещества LES-2222, ретаболила и тестостерона пропионата на
биохимические показатели в крови крыс при пищевой депривации

Цель исследования – изучить влияние нового производного тиопиранотиазола (вещества LES-2222) по сравнению с препаратами анаболического действия, ретаболилом и тестостерона пропионатом на биохимические показатели в крови крыс при пищевой депривации.

Опыты проводили на белых крысах-самцах, которых подвергали пищевой депривации в течение 9 суток. Животным опытных групп на фоне голодания ежедневно вводили одно из исследуемых веществ: LES-2222 (20 мг/кг внутривентриально), ретаболил (2 мг/кг внутримышечно), тестостерона пропионат (0,5 мг/кг внутримышечно). Через 9 суток в крови животных определяли уровень глюкозы, триглицеридов, общего холестерина и билирубина, активность аланин- и аспартаттрансаминазы (АЛТ, АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТФ), щелочной фосфатазы (ЩФ).

Результаты исследования показали, что на фоне голодной диеты в сыворотке и плазме крови крыс изменялось большинство изученных биохимических показателей. В частности, достоверно увеличивалась активность АСТ, ГГТФ, ЩФ, уменьшалось содержание триглицеридов. Введение на протяжении 9 суток вещества LES-2222, ретаболила и тестостерона пропионата голодающим животным приводило к нормализации этих показателей, за исключением активности ГГТФ, которая оставалась более высокой, чем показатель интактного контроля. В отличие от препаратов сравнения вещество LES-2222 приводило к статистически достоверному уменьшению активности ЩФ по сравнению с показателем животных в условиях пищевой депривации.

Таким образом, результаты проведенного исследования на животных, находящихся в условиях пищевой депривации, позволили установить, что новое производное тиопиранотиазола LES-2222 приводит к позитивным изменениям биохимических показателей в крови, характерным для эффектов известных анаболических средств – ретаболила и тестостерона пропионата. Полученные результаты обосновывают целесообразность проведения углубленного исследования вещества LES-2222 как потенциального анаболического средства.

Ключевые слова: анаболическое действие, пищевая депривация, ретаболил, тестостерона пропионат, производное тиопиранотиазола (вещество LES-2222)

N. Yu. Koropetska, D. D. Ostapiv, I. O. Nyektyehayev, R. B. Lesyk, O. R. Pinyazhko
The influence of LES-2222 compound, retabolil and testosterone propionate on blood biochemical parameters of rats under food deprivation

The aim of the study was to investigate the blood biochemical parameters of rats under influence of the original tiopirantiazol derivative LES-2222, retabolil and testosterone propionate at food deprivation.

The experiment was performed on the white mail rats under 9 days food deprivation. The animals of experimental groups were injected by LES-2222 (20 mg/kg i.p.), retabolil (2 mg/kg i.m.) or testosterone propionate (0,5 mg/kg i.m.) once a day during starvation. The levels of glucose, triglycerides, total cholesterol and bilirubin as ALT, AST, gamma-glutamyltransferase (GGTF) and alkaline phosphatase (ALP) activities were tested in blood samples after 9 days of food deprivation.

The results showed that the most of studied biochemical parameters in rat's blood were changed under starvation diet. In particular AST, GGTF and ALP activities were significantly increased but triglycerides levels decreased. There were normalization of the parameters after 9 days of LES-2222, retabolil and testosterone propionate injections at food deprivation with the exception of GGTF activity which remained higher compared to control group. LES-2222 injections led to significantly decrease of the ALP activity as opposed to the same parameters after comparison drugs injections at food deprivation.

Thus, the results obtained revealed a positive effect of the original tiopirantiazol derivative LES-2222 on the changes of blood biochemical parameters of rats under food deprivation typical for known anabolic drugs - retabolil and testosterone propionate. These results substantiate the expediency in-depth study of LES-2222 as potent anabolic drug.

Key words: anabolic effect, food deprivation, retabolil, testosterone propionate, tiopirantiazol derivative (LES-2222 compound)

Надійшла: 12.02.2015 р.

Контактна особа: Коропецька Наталія Юріївна, асистент, кафедра фармакології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, буд. 69, вул. Пекарська, м. Львів, 79010. Тел.: + 38 0 67 721 49 49. Електронна пошта: natalia_koropetska@ukr.net

В. Д. Лук'янчук¹, Є. М. Поліщук², І. Й. Сейфулліна³,
Н. В. Рисухіна², О. Е. Марцинко³

Порівняльна фармакокінетика потенційного церебропротектора «Цереброгерм» на етапі абсорбції в нормі та при закритій черепно-мозковій травмі

¹ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

²ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне

³Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Ключові слова: фармакокінетика,
координаційні сполуки германію,
абсорбція, закрита черепно-мозкова
травма, Цереброгерм

Закрита черепно-мозкова травма (ЗЧМТ) характеризується поширеністю, різноманітністю патогенезу, клінічних проявів та тяжкістю перебігу, що зумовлює високу смертність та інвалідизацію потерпілих, випереджаючи навіть пухлини та серцево-судинні захворювання [1, 2].

Проблема інтенсивної терапії тяжкої черепно-мозкової травми особливої актуальності набуває у великих промислових регіонах, зокрема на Донбасі, де частота травматизму в працюючих у вугільній промисловості значно більша, ніж в інших галузях [3, 4].

Сучасна концепція науково-обґрунтованого лікування наслідків ЗЧМТ у ранньому посттравматичному періоді базується на знанні тонких механізмів формування вторинних нейрональних ушкоджень, серед яких ключовими ланками визнано гіпоксію/ішемію, порушення прооксидантно-антиоксидантного та енергетично-вуглеводного балансу, унаслідок чого розвивається ендотоксемія та поліорганна недостатність, що, власне, і є причиною загибелі постраждалих [5–8].

Сьогодні в арсеналі лікарів є певний набір лікарських засобів патогенетичного спрямування для усунення тих чи інших наслідків травматичного (механічного) ушкодження головного мозку. Однак треба визнати, що за фармакоко-

ригуючою ефективністю та безпечністю далеко не всі препарати відповідають сучасним запитам практичної медицини. Це диктує нагальну потребу пошуку та розробки нових церебропротекторів, які здатні забезпечити не тільки високу активність, але й бути безпечними в токсикологічному відношенні.

Разом з тим, на доклінічному етапі створення нових ліків обов'язковим є дослідження їхньої фармакокінетики, що є науковим підґрунтям не тільки для розробки режиму дозування, але й оптимізації подальшого вивчення потенційного засобу в клінічній практиці.

Раніше проведеними скринінговими дослідженнями [9] було показано, що в ряду нових германійовмісних сполук найбільшу церебропротекторну активність порівняно з референтним препаратом має біс(цитрато)германат заліза з робочою назвою «Цереброгерм». Цереброзахисна властивість цієї сполуки зумовлена виразними антирадикальними ефектами, а також здатністю ефективно попереджати порушення енергетичного обміну на моделі ЗЧМТ [10, 11].

Отже, з огляду на вищенаведене, доцільність фармакокінетичного дослідження Цереброгерму на моделі ЗЧМТ є обґрунтованою.

Мета дослідження – провести доклінічну оцінку фармакокінетики Цереброгерму на етапі його всмоктування за умов травматичного пошкодження головного мозку порівняно зі здоровими тваринами.

Матеріали та методи. Досліди виконані на 60 білих статевозрілих нелінійних щурах обох статей масою 170–210 г після

проходження карантину в умовах віварію ЛДМУ та відповідно до вимог комісії з біоетики університету. Експериментальною моделлю ЗЧМТ був патологічний процес, що розвивається в тварин після нанесення дозованого за силою та орієнтованого за локалізацією удару вільнопадаючим вантажем масою 45 г на тім'яну ділянку черепа щурів, що перебували під легким наркозом [12]. Тяжкість форми ЗЧМТ, що моделюється, за даними клінічної картини цілком відповідає механічному ушкодженню головного мозку середнього ступеня [13].

Фармакокінетичні дослідження виконані відповідно до інструктивно-методичних матеріалів [14, 15]. Цереброгерм визначали за вмістом германію в крові тварин без патології (норма) та тварин з моделлю ЗЧМТ [16].

Забір зразків крові зі стегнової вени здійснювали в динаміці: через 0,5; 2; 6; 12; 24 год з моменту одноразового внутрішньоочеревинного введення щуром Цереброгерму в раніше встановленому дозовому режимі 126 мг/кг [17].

З метою проведення в максимально коректному форматі порівняльного фармакокінетичного аналізу визначали низку наступних фармакокінетичних показників, що характеризують процес абсорбції потенційного засобу: константу швидкості абсорбції, період напівабсорбції, час досягнення максималь-

ної концентрації та максимальну концентрацію препарату. Ці параметри розраховували за допомогою власних комп'ютерних програм у рамках одночаскової моделі зі всмоктуванням [18]. Отримані результати дослідження обробляли статистично на комп'ютері з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Отримані в експерименті дані, що характеризують процес всмоктування та фармакокінетичні параметри Цереброгерму на цьому етапі його проходження в організмі тварин, надано на рисунку та в таблиці.

Аналіз фармакокінетичних кривих, побудованих за концентрацією Цереброгерму в нормі та при ЗЧМТ у різні проміжки часу, дозволяє дійти висновку, що процес всмоктування відбувається досить швидко. На це вказує різкий підйом першого сегмента фармакокінетичної кривої, що характеризує процес надходження сполуки до системного кровообігу. При цьому в обох групах тварин Цереброгерм визначається в максимальних концентраціях від 6,20 до 7,23 мг/л на відріzkі часу, що становить відповідно 2,47 та 2,12 год (рисунок та таблиця).

Більш детальну характеристику фармакокінетичних параметрів, що характеризують у порівняльному аспекті процес абсорбції координаційної сполуки

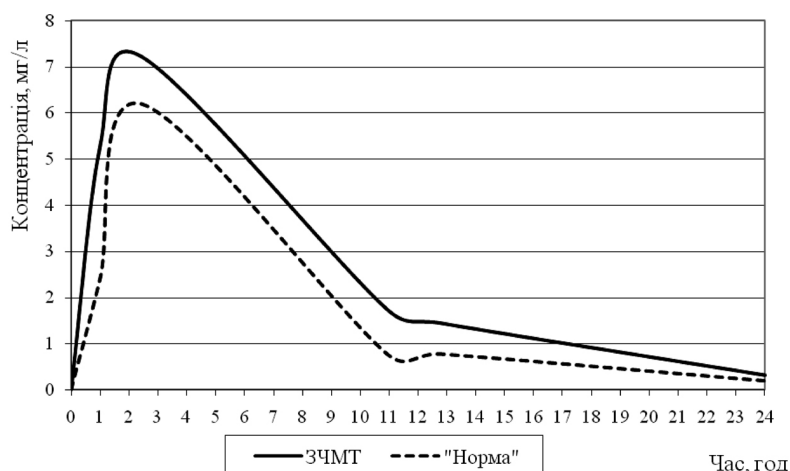


Рисунок. Фармакокінетичні криві Цереброгерму в сироватці крові в нормі та за умов закритої черепно-мозкової травми (дослід) після одноразового внутрішньоочеревинного введення в дозі 126 мг/кг

Фармакокінетичні параметри Цереброгерму, що характеризують процес абсорбції в організмі щурів у нормі та за умов закритої черепно-мозкової травми (n = 6)

Фармакокінетичний параметр	Позначення, розмірність	Група тварин	
		Норма	ЗЧМТ
Константа швидкості абсорбції	K_{01} , год ⁻¹	1,24 ± 0,10	2,31 ± 0,14*
Період напівабсорбції	$t_{1/2a}$, год	0,56 ± 0,03	0,30 ± 0,003*
Час досягнення максимальної концентрації препарату	t_{max} , год	2,47 ± 0,14	2,12 ± 0,15
Максимальна концентрація препарату	C_{max} , мг/л	6,20 ± 0,59	7,23 ± 0,63

Примітка. * $P < 0,001$ порівняно зі здоровими тваринами (нормою).

германію в нормі та за умов травми головного мозку, наведено в таблиці.

Ретельно проведений порівняльний аналіз величини константи швидкості абсорбції Цереброгерму показує, що швидкість надходження даної сполуки з очередини в системний кровообіг здорових тварин (норма) становить 1,24 год⁻¹. Фізико-хімічні характеристики Цереброгерму та відносно великий просторовий розмір його молекули є, на нашу думку, свідченням того, що, процес всмоктування даної координаційної сполуки відбувається, скоріш за все, шляхом пасивної дифузії за рахунок взаємодії з фосфоліпідами, що, як відомо, відбувається без витрат енергії. Той факт, що Цереброгерм є ліпофільною сполукою, за умов ЗЧМТ має вирішальне значення для проникності гематоенцефалічного бар'єра та реалізації церебропротекторного ефекту цього потенційного лікарського засобу.

Проведення порівняльного аналізу процесу всмоктування Цереброгерму в «здорових» тварин (норма) та в щурів з травматичним пошкодженням головного мозку за величинами K_{01} дозволяє дійти висновку, що сполука набагато швидше надходить до кровообігу щурів дослідної групи. На це чітко вказує величина константи швидкості абсорбції Цереброгерму тварин з ЗЧМТ, яка збільшується на 86,3 % порівняно з нормою. Це можна пояснити порушенням гістогематичного бар'єра за умов ЗЧМТ, що й призводить до збільшення його проникності, а отже й швидкості абсорбції потенційного церебропротектора. Крім того, підвищення швидкості

абсорбції можна пояснити із залученням даних [19, 20], згідно з якими при даному патологічному стані відбувається масивне вивільнення гістаміну, який значно підвищує проникність біологічних мембран клітин, у тому числі й нейронів головного мозку.

З величиною K_{01} тісно пов'язаний зворотно пропорційною залежністю період напівабсорбції, що характеризує час, необхідний для надходження половини введеної дози до системного кровообігу. Встановлено, що в групі щурів без патології (норма) $t_{1/2a}$ складає 0,56 год, а в дослідній групі зменшується майже в 2 рази і дорівнює 0,30 год. Іншими словами, латентний період дії Цереброгерму при травматичному пошкодженні головного мозку суттєво скорочується. Отже, ця зміна величини $t_{1/2a}$ на тлі ЗЧМТ у бік прискорення процесу абсорбції сприятиме швидкому розвитку церебропротекторного ефекту, що є головною метою лікування ЗЧМТ.

Додаткова інформація щодо інтенсивності розвитку церебропротекторного ефекту Цереброгерму отримана при визначенні його максимальної концентрації в сироватці крові за умов експерименту, що моделюється. Так, є експериментально обґрунтовані підстави констатувати, що за умов ЗЧМТ відбувається збільшення максимальної концентрації координаційної сполуки германію в сироватці крові до 7,23 мг/л порівняно з групою здорових щурів, де C_{max} становить 6,20 мг/л. Цей факт також можна пояснити тим, що згідно з даними літератури [19, 20], при травматичному пошкодженні головного

мозку відбувається надмірне вивільнення прозапальних цитокінів, що призводить до підвищення проникності біологічних мембран, у тому числі мембран ендотелію очеревини.

При аналізі такого параметра, як час досягнення максимальної концентрації, слід звернути увагу, що в тварин без патології та за умов ЗЧМТ величини $t_{\max}$ Цереброгерму в крові майже однакові та складають 2,47 та 2,12 год відповідно. Іншими словами координаційна сполука германію за умов ЗЧМТ досить швидко всмоктується в системний кровообіг, що зумовлює короткий латентний період розвитку фармакологічного ефекту.

Таким чином, порівняльний аналіз отриманих в експерименті даних, які характеризують перший етап фармакокінетики Цереброгерму – процес абсорбції, дозволяє дійти висновку, що

за умов травматичного пошкодження головного мозку має місце прискорення процесу всмоктування потенційного церебропротектора в системний кровообіг. Це, на нашу думку, і зумовлює швидку реалізацію фармакотерапевтичного ефекту координаційної сполуки германію, що вивчається, за умов даного екстремального стану.

Висновок

Визначення параметрів фармакокінетики Цереброгерму на етапі абсорбції за умов травматичного пошкодження головного мозку показало, що відбувається значна модифікація кінетичного профілю сполуки порівняно з нормою. Встановлено, що за умов ЗЧМТ достовірно ($P < 0,001$) збільшується величина константи швидкості абсорбції (на 86,3 %) та зменшується значення періоду напівабсорбції (на 46,4 %).

1. Andrew I. R. Maas Moderate and severe traumatic brain injury in adults / Andrew I. R. Maas, Nino Stocchetti, Ross Bullock // *Lancet Neurol.* – 2008. – V. 7. – P. 728–741.
2. Ельський В. Н. Патолофізіологія, діагностика і інтенсивна терапія тяжелой черепно-мозгової травми / В. Н. Ельський, А. М. Кардаш, Г. А. Городник; Под ред. В. И. Черния. – Донецьк, 2004. – 197 с.
3. Ельський В. Н. Концепция травматической болезни на современном этапе и аспекты прогнозирования ее исходов / В. Н. Ельський, В. Г. Климовицкий, В. Н. Пастернак [и др.] // *Архив клинической и экспериментальной медицины.* – 2003. – Т. 1, № 12. – С. 87–92.
4. Шевчук О. В. Експериментальне обґрунтування доцільності застосування α -ліпоевої кислоти при закритій черепно-мозковій травмі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.03.05 / Шевчук О. В.; Інститут фармакології та токсикології. – К., 2007. – 20 с.
5. Садовник О. В. Фармакотерапевтична ефективність корвітину при травматичному пошкодженні головного мозку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : 14.03.05 / Садовник О. В.; Національний фармацевтичний університет. – Харків, 2011. – 20 с.
6. Комплексная психоневрологическая и нейровизуализационная оценка состояния больных в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы / Ю. А. Щербук, А. А. Стрельников, А. С. Маликов [и др.] // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* – 2009. – № 1. – С. 131–137.
7. Лук'янчук В. Д. Стан окисного гомеостазу в корі головного мозку щурів із закритою черепно-мозковою травмою на тлі лікування корвітином / В. Д. Лук'янчук, О. В. Садовник // *Матеріали II з'їзду ВГО «Всеукраїнської асоціації працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф».* – К., 2008. – С. 93–94.
8. Іванюшко О. В. Особливості клініко-біохімічних порушень при ізольованій та поєднаній черепно-мозковій травмі / О. В. Іванюшко // *Біль, знеболювання та інтенсивна терапія.* – 2008. – № 2. – С. 39–45.
9. Порівняльна оцінка церебропротекторної активності вперше синтезованих координаційних сполук біс(цитрато)германатів(станатів) на скринінговій моделі закритої черепно-мозкової травми / Лук'янчук В. Д., Поліщук Є. М., Сейфулліна І. Й. [та ін.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2014. – № 2 (38). – С. 36–43.
10. Комплексна біохемілюмінесцентна оцінка церебропротекторної ефективності Цереброгерм на моделі закритої черепно-мозкової травми / Лук'янчук В. Д., Поліщук Є. М., Постернак Г. І. [та ін.] // *Медицина невідкладних станів.* – 2014. – № 6 (61). – С. 152–157.
11. Поліщук Є. М. Порушення енергетичного обміну при травматичному пошкодженні головного мозку та їх корекція за допомогою германій-вмісної координаційної сполуки Цереброгерм / Поліщук Є. М. // *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва.* – 2014. – № 2 (Т. 15). – С. 39–43.
12. Патент на корисну модель 13678, Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання черепно-мозкової травми / В. Д. Лук'янчук, О. В. Шевчук, О. В. Бадінов. – № u 2005 09483; Заявл. 10.10.05; Опубл. 17.04.06, Бюл. № 4 – 8 с.

13. Травматология: национальное руководство / под ред. Г. П. Котельникова, С. П. Миронова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 808 с. – (Серия «Национальные руководства»).
14. Доклиническое изучение фармакокинетики лекарственных средств / [Под ред. проф. В. С. Даниленко] // Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации. – К. : ГФЦ МЗ Украины, 2002. – С. 548–559.
15. Методичні рекомендації по доклінічному вивченню фармакокінетики лікарських засобів / М. Я. Головенко, І. С. Безверха, В. А. Жила [та ін.]. – К. : МОЗ України, Український фармакологічний комітет, 1995. – 27 с.
16. Кресюн В. Й. Екстракційно-фотометричне визначення мікроількостей германію у тканинах експериментальних тварин / В. Й. Кресюн, А. Г. Відавська, К. Ф. Шемонаєва // Одеський медичний журнал. – 2000. – № 6 (62). – С. 7–11.
17. Полищук Е. Н. Экспериментально-математический анализ режима дозирования потенциального церебропротектора Цереброгерма / Е. Н. Полищук, Д. С. Кравец // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2014. – № 4 (44). – С. 26–31.
18. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели) / Н. Я. Головенко, В. Д. Лукьянчук, О. В. Жук [и др.]. – К. : Государственный научно-экспертный центр лекарственных средств, 1999. – 70 с.
19. Спасов А. А. Гистамин: рецепторы и гистаминергические вещества / А. А. Спасов, М. В. Черников // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – № 8 (Т. 34). – С. 3–15.
20. О роли гистамина и антигистаминных препаратов в онкогенезе / В. В. Сперанский, Е. К. Алехин, И. В. Петрова, В. Е. Алехин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – № 4 (Т. 5). – С. 151–156.

**В. Д. Лук'яничук, Є. М. Поліщук, І. Й. Сейфулліна, Н. В. Рисухіна,
О. Е. Марцинко**

Порівняльна фармакокінетика потенційного церебропротектора «Цереброгерм» на етапі абсорбції в нормі та при закритій черепно-мозковій травмі

Мета дослідження – провести доклінічну оцінку фармакокінетики Цереброгерму на етапі його всмоктування за умов травматичного пошкодження головного мозку порівняно зі здоровими тваринами.

Фармакокінетичні параметри Цереброгерму визначали за вмістом германію в крові щурів після одноразового внутрішньоочеревинного введення сполуки в дозі 126 мг/кг.

Дослідженнями з вивчення фармакокінетики оригінальної координаційної сполуки германію Цереброгерму на етапі абсорбції встановлено, що за умов закритої черепно-мозкової травми кінетика Цереброгерму значно модифікується порівняно з «нормою». За умов травматичного пошкодження головного мозку має місце прискорення процесу всмоктування потенційного церебропротектора до системного кровообігу. Це виражається в збільшенні константи швидкості абсорбції при одночасному зменшенні періоду напівабсорбції Цереброгерму за умов травматичного пошкодження головного мозку. За умов патології це буде сприяти пришвидшенню реалізації фармакодинамічних ефектів Цереброгерму як церебропротектора.

Ключові слова: фармакокінетика, координаційні сполуки германію, абсорбція, закрыта черепно-мозкова травма, Цереброгерм

**В. Д. Лукьянчук, Е. М. Полищук, И. И. Сейфуллина, Н. В. Рисухина,
О. Е. Марцинко**

Сравнительная фармакокинетика потенциального церебропротектора «Цереброгерма» на этапе абсорбции в норме и при закрытой черепно-мозговой травме

Цель исследования – провести доклиническую оценку фармакокинетики Цереброгерма на этапе его всасывания в условиях травматического повреждения головного мозга по сравнению со здоровыми животными.

Фармакокинетические параметры Цереброгерма определяли по содержанию германия в крови крыс после однократного внутрибрюшинного введения вещества в дозе 126 мг/кг.

Исследованиями по изучению фармакокинетики оригинального координационного соединения германия Цереброгерма на этапе абсорбции установлено, что в условиях закрытой черепно-мозговой травмы кинетика Цереброгерма значительно модифицируется по сравнению с «нормой». В условиях травматического повреждения головного мозга имеет место ускорение процесса всасывания потенциального церебропротектора в системный кровоток. Это выражается в увеличении константы скорости абсорбции при одновременном уменьшении периода полуабсорбции Цереброгерма в условиях травматического повреждения головного мозга.

При патологии это будет способствовать более быстрой реализации фармакодинамических эффектов Цереброгерма в качестве церебропротектора.

Ключевые слова: фармакокинетика, координационные соединения германия, абсорбция, закрытая черепно-мозговая травма, Цереброгерм

V. D. Lukjanchuk, Y. M. Polishchuk, I. J. Seifullina, N. V. Rysukhina, O. E. Martsynko
Comparative pharmacokinetics of potential cerebroprotector "Cerebrogerm" on
absorption stage in healthy animals and in closed craniocerebral injury

The aim of research was to carry out preclinical evaluation of Cerebrogerm pharmacokinetics during the phase of absorption in traumatic brain injury as compared with healthy animals.

The pharmacokinetic parameters of Cerebrogerm were determined by the content of germanium in the rat's blood after its single intraperitoneal injection at a dose of 126 mg/kg.

Studies on the pharmacokinetics of the original coordination compounds of germanium Cerebrogerm on absorption stage was shown that kinetics of Cerebrogerm was significantly modified under closed craniocerebral injury as compared to healthy animals.

An absorption process of potential cerebroprotector into the systemic circulation is accelerated in conditions of traumatic brain injury. This is reflected in an increase in the rate of absorption constant while the semi-absorption period of Cerebrogerm reduces under experimental conditions. This will facilitate a more rapid realization of the pharmacodynamic effects of Cerebrogerm as cerebroprotector in pathology.

Key words: pharmacokinetics, coordination compounds of germanium, absorption, closed craniocerebral injury, Cerebrogerm

Надійшла: 13.02.2015 р.

Контактна особа: Лук'янчук Віктор Дмитрович, доктор медичних наук, професор, відділ фармакокінетики, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Е. Потьє, м. Київ, 03680. Тел.: + 38 0 44 456 98 65. Електронна пошта: lvdlug@mail.ru

О. І. Набока, С. З. Хуарі, О. Ю. Кошова

Гепатопротекторна дія екстракту ласкавцю золотистого за експериментального ураження печінки щурів тетрацикліном

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: лікарські рослини, ласкавець золотистий, гепатопротектори, гепатотоксичність

Сьогодні для успішного лікування багатьох захворювань нерідко застосовують численні лікарські засоби, які разом з високою ефективністю мають низку побічних ефектів, зокрема гепатотоксичність. Ураження печінки ліками складають від 12,8 до 14,0 % від усіх побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням лікарських препаратів. На відміну від легенів і нирок, які також страждають від токсичної дії препаратів, що вводяться внутрішньовенно та перорально, ураження печінки частіше виникають при ентеральному застосуванні, що пов'язано з особливостями кровопостачання печінки та метаболізму в ній лікарських засобів [1].

Незважаючи на достатньо широкий арсенал гепатопротекторних засобів, проблема ефективної терапії захворювань печінки залишається невирішеною, що зумовлює актуальність пошуку або створення нових ефективних засобів. З цієї точки зору привертає увагу лікарська рослина ласкавець золотистий (*Bupleurum aureum*), що здавна застосовується в народній медицині як ефективний засіб при захворюваннях печінки, жовчного міхура та підшлункової залози [2–5]. Зважаючи на вищенаведене, ласкавець золотистий є перспективним об'єктом для створення нових засобів гепатопротекторної дії.

Мета дослідження – вивчення гепатопротекторної дії спиртового екстракту ласкавцю золотистого при експериментальному гепатиті в щурів, викликаному тетрацикліном.

Матеріали та методи. Досліди проведено на 30 білих щурах-самцях масою

300–340 г. Під час експерименту тварини знаходилися в стандартних умовах за температури 18–24 °С, вологості 50–60 %, природному світловому режимі «день-ніч», на збалансованому харчовому раціоні при вільному доступі до води. Усі маніпуляції з тваринами здійснювали згідно з принципами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Strasburg, 1986 р.) та відповідно до норм GLP [6]. Комісією з біоетики Національного фармацевтичного університету порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол від 17 вересня 2014 р. № 9).

Тварин розподілили на 5 груп по 6 тварин у кожній: група інтактного контролю (ІК), контрольної патології (КП) та групи тварин, яким внутрішньощлунково, 1 раз на 1 добу вводили досліджувані засоби: спиртовий екстракт ласкавцю золотистого (СЕЛ) у дозі 5 мг/кг або препарати порівняння (ПП) – гранули «Кверцетин» (ГК) та капсули «Силібор» (КС) у дозах 50 мг/кг. Дози ПП перераховували з добової дози для людини з урахуванням коефіцієнта перерахунку доз за площею тіла [7, 8].

Експериментальний гепатит викликали внутрішньощлунковим введенням щурам тетрацикліну в дозі 500 мг/кг маси тіла у вигляді зависі на 1 % крохмальному клейстері щодня протягом 5 діб [9]. Досліджувані засоби вводили тваринам за 1 год до введення антибіотика протягом 7 діб. На 8 добу (через 3 доби після останнього введення тетрацикліну) тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під хлороформним наркозом. Функціональний стан печінки оцінювали за низкою біо-

хімічних показників у сироватці крові: активністю аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), вмістом холестерину, тригліцеридів (ТГ), глюкози за допомогою тест-наборів фірми «Філісіт» (Україна). Для визначення ступеня ендогенної інтоксикації організму тварин при тетрацикліновому гепатиті в сироватці крові визначали вміст молекул середньої маси (СМ) та сечовини [10]. У печінці за реакцією з тіобарбітуровою кислотою визначали вміст вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-Р) [11], відновленого глутатіону [12] та активність каталази [13]. З метою оцінки балансу окисно-відновлювальних процесів використовували коефіцієнт редокс-балансу ($K_{red/ox}$), який розраховували як відношення сумарної кількості прооксидантів до сумарної кількості антиоксидантів [14] та виражали у відносних одиницях. За одиницю брали значення величин, що визначали в інтактних тварин.

Отримані експериментальні дані обробляли параметричними (Н'юмена-Кейлса) та непараметричним (Мана-Уїтні) методами варіаційної статистики за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 6.0», відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Тетрациклін належить до засобів прямої гепатотоксичної дії. При передозуванні антибіотика спостерігали зниження інтенсивності аеробного дихання й сполученого з ним окиснювального фосфорилування, порушення обміну речовин, пригнічення активності сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази та аргінази [15–17]. Однією з ключових ланок у механізмі ураження печінки тетрацикліном є активація процесів ВРО [15, 18].

Відповідно до отриманих даних, введення тетрацикліну призводило до розвитку цитолітичних процесів у печінці та пов'язаному з ними порушенню синтетичної функції органа. У сироватці крові щурів з групи КП спостерігали достовірне підвищення активності АЛТ, АСТ та вмісту холестерину в 1,5 разу порівняно з показниками тварин

групи інтактного контролю. Проте вміст тригліцеридів та глюкози, основних джерел енергії, залишався незмінним (табл. 1), що свідчить про достатній фізіологічний резерв органа за даної патології.

Натепер молекули середньої маси вважають провідним маркером ендогенної інтоксикації організму. Встановлено, що 65–75 % від загального пулу СМ складають середньо-молекулярні пептиди (СМП), які є уламками пептидних ланцюгів та виявляють високу токсичність. При нормальному фізіологічному стані СМП у кровотоку відсутні або утворюються в невеликій кількості, що не чинить негативного впливу на загальний метаболічний стан організму. Збільшення СМ спостерігається за різних патологій у результаті порушень детоксикаційних та елімінаційних реакцій організму [19]. У крові тварин з групи контрольної патології спостерігали невиразне, але статистично достовірне підвищення пулу СМ відносно інтактного контролю. У поєднанні з підвищеними в 1,6 разу вмістом сечовини та активністю ЛФ у 1,5 разу (табл. 1) накопичення СМ у сироватці крові тварин свідчить про початкові порушення детоксикаційної функції печінки та наявність ендогенної інтоксикації, викликаной введенням антибіотика.

Поряд з цим у печінці тварин з групи КП відбувалося порушення окисно-відновлювальних процесів, на що вказує підвищення вмісту вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-реактантів (ТБК-Р) у 2,0 разу та зниження активності антиоксидантних ферментів у 1,2 разу (табл. 2). Підвищення редокс-коефіцієнта до 3,6 підтверджує розвиток дисбалансу окисно-відновлювальних процесів у печінці щурів внаслідок введення тетрацикліну.

Уведення спиртового екстракту ласкавця (СЕЛ) у профілактично-лікувальному режимі суттєво знижувало гепатотоксичні властивості антибіотика. Під впливом СЕЛ знижувалася виразність цитолітичних процесів та ознак ендогенної інтоксикації, відновлювалися синтетична та детоксикаційна функції печінки (табл. 1). Зниження $K_{red/ox}$ до 1,33 (табл. 2) свідчить про збереження

Таблиця 1

Біохімічні показники в сироватці крові щурів за умов токсичного гепатиту, викликаного тетрацикліном, та впливу спиртового екстракту ласкавцю золотистого, $M \pm m$ ($n = 6$)

Група тварин	АЛТ ммоль/л-год	АСТ, ммоль/л-год	Холестерин, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	ЛФ, ммоль/л-с	Глюкоза, ммоль/л	Середні молекули, ум.од
Інтактний контроль	$0,57 \pm 0,03$	$0,61 \pm 0,01$	$1,29 \pm 0,09$	$0,96 \pm 0,18$	$3,44 \pm 0,44$	$3,70 \pm 0,49$	$5,32 \pm 0,59$	$0,218 \pm 0,003$
Гепатит (контрольна патологія)	$0,85 \pm 0,01^*$	$0,91 \pm 0,04^*$	$1,98 \pm 0,14^*$	$0,86 \pm 0,06$	$5,54 \pm 0,42^*$	$5,60 \pm 0,28^*$	$4,94 \pm 0,49$	$0,249 \pm 0,004^*$
Гепатит + СЕЛ, 5 мг/кг	$0,51 \pm 0,05^{**}$	$0,59 \pm 0,01^{**/\alpha}$	$1,39 \pm 0,09^{**/\#}$	$1,00 \pm 0,07$	$2,19 \pm 0,70^{**}$	$3,07 \pm 0,17^{**/\#}$	$5,00 \pm 0,27$	$0,216 \pm 0,010^{**}$
Гепатит + гранули «Кверцетин», 50 мг/кг	$0,61 \pm 0,02^{**}$	$0,70 \pm 0,03^{**/\alpha}$	$0,98 \pm 0,06^{**}$	$0,97 \pm 0,12$	$2,46 \pm 0,23^{**}$	$3,22 \pm 0,31^{**}$	$5,19 \pm 0,31$	$0,213 \pm 0,010^{**}$
Гепатит + капсули «Силібор», 50 мг/кг	$0,63 \pm 0,03^{**}$	$0,65 \pm 0,02^{**}$	$1,19 \pm 0,09^{**}$	$1,03 \pm 0,04$	$3,77 \pm 0,13^{**}$	$5,20 \pm 0,45^{**/\alpha}$	$5,22 \pm 0,35$	$0,226 \pm 0,002^{**}$

Примітка. Тут і в табл. 2: *відмінності статистично значущі щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса), **відмінності статистично значущі щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса), # – відмінності статистично значущі щодо групи тварин, які отримували капсули «Силібор», $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса), $^{\alpha}$ – відмінності статистично значущі щодо групи тварин, які отримували гранули «Кверцетин», $p < 0,05$ (за критерієм Ньюмена-Кейлса).

Таблиця 2

Біохімічні показники в гомогенаті печінки щурів за умов токсичного гепатиту, викликаного тетрацикліном, та впливу спиртового екстракту ласкавцю золотистого

Група тварин	ТБК-Р, ммоль/г	ВГ, ммоль/г	Кат, мккат/г	Глікоген, мг/г	Kred/ox
Інтактний контроль	$26,71 \pm 1,73$	$5,61 \pm 0,11$	$5,90 \pm 0,10$	$2907,13 \pm 302,13$	1
Гепатит (контрольна патологія)	$58,33 \pm 3,20^*$	$4,58 \pm 0,06^*$	$4,68 \pm 0,15^*$	$2341,15 \pm 52,22$	$3,60 \pm 0,37$
Гепатит + СЕЛ, 5 мг/кг	$35,04 \pm 2,88^{**/\alpha}$	$5,95 \pm 0,16^{**/\#/\alpha}$	$5,94 \pm 0,10^{**/\#/\alpha}$	$3147,35 \pm 111,34^{**}$	$1,33 \pm 0,16^{**/\alpha}$
Гепатит + гранули «Кверцетин», 50 мг/кг	$48,08 \pm 2,74^{**/\alpha}$	$5,40 \pm 0,05^{**}$	$5,33 \pm 0,20^{**/\alpha}$	$2890,71 \pm 200,13^{**}$	$2,21 \pm 0,27^{**}$
Гепатит + капсули «Силібор», 50 мг/кг	$45,72 \pm 3,08^{**/\alpha}$	$5,62 \pm 0,16^{**}$	$5,50 \pm 0,09^{**/\alpha}$	$2948,18 \pm 115,25$	$1,96 \pm 0,21^{**}$

балансу окисно-відновлювальних процесів на тлі застосування СЕЛ.

Зміни біохімічних показників на тлі застосування ПП гранул «Кверцетин» та капсул «Силібор» загалом були аналогічними тим, що спостерігали в групі тварин, яким вводили СЕЛ. Проте за виразністю впливу на метаболічні, цитолітичні та окисно-відновлювальні процеси обидва ПП поступалися спиртовому екстракту ласкавця золотистого.

Аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що в механізмі гепатопротекторної дії екстракту ласкавця золотистого важлива роль належить здатності засобу нормалізувати окисно-відновлювальні процеси в печінці. У дослідженнях, проведених нами раніше, встановлена здатність СЕЛ блокувати спонтанне та аскорбатзалежне перекисне окиснення ліпідів *in vitro* [2]. Крім того, визначена виразна гепатопротекторна дія досліджуваного екстракту за умови експериментального тетрахлорметанового гепатиту [2]. Китайськими дослідниками з різних видів ласкавцю (*Bupleurum Chinense* та *Bupleurum scorzoneraefolium*) виділені біологічно активні речовини сайкосапоніни-а і сайкосапоніни-д (тритерпенові глюкозиди) та досліджена їхня фармакологічна активність. Встановлено, що сайкосапоніни стимулюють у клітині процеси позбавлення від старих і пошкодже-

них частин (залишків власних органел та ділянок цитоплазми за допомогою лізосом) – автофагії, що відіграє ключову роль у захисті від інфекції та накопичення токсичних білків, стріють підтримці нормального гомеостазу на клітинному рівні [20]. Отримані дані свідчать, що СЕЛ підвищує елімінацію токсичних продуктів (СМ, ТБК-Р) з організму тварин, ймовірно, саме через активацію автофагії.

Висновки

За результатами проведеного дослідження встановлено, що спиртовий екстракт ласкавця золотистого виявляє виразну захисну дію від ураження печінки тетрацикліном. Профілактичне застосування СЕЛ призводило до відновлення синтетичної та детоксикаційної функції печінки та сприяло збереженню про/антиоксидантного балансу. За впливом на метаболічні та цитолітичні процеси спиртовий екстракт ласкавця золотистого перевищував обидва препарати порівняння, а за виразністю антиоксидантної дії переважав гранули «Кверцетин» та не поступався капсулам «Силібор».

Отримані дані є підґрунтям для поглибленого фармакологічного вивчення СЕЛ з метою створення на його основі ефективного засобу для профілактики та лікування гепатитів, спричинених ксенобіотиками.

1. Robles M. Hepatotoxicity by antibiotics: update in 2008 / Robles M., Andrade R. J. // Rev. Esp. Quimioter. – 2008. – V. 21 (4). – P. 224–33.
2. Antioxidant properties of extracts of aerial part of *Bupleurum aureum*, hillgrowing saltwort herb, *Fumaria schleicheri* and *Cynara scolymus* *in vitro* and *in vivo* / O. I. Naboka, Khouari Samer, A. V. Glushchenko, V. A. Georgiyants // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2014. – V. 6 (7). – P. 172–177.
3. Cytotoxicity and anti-hepatitis B virus activities of saikosaponins from *Bupleurum* species / L. C. Chiang, L. T. Ng, L. T. Liu [et al.] // Planta Medica. – 2003. – V. 69 (8). – P. 705–709.
4. Transcriptome analysis of *Bupleurum chinense* focusing on genes involved in the biosynthesis of saikosaponins / C. Sui, J. Zhang, J. Wei [et al.] // BMC Genomics. – 2011. – V. 12 (1). – P. 539–555.
5. Hepatoprotective and antioxidant effects of *Bupleurum kaoi* Liu (Chao et Chuang) extract and its fractions fractionated using supercritical CO₂ on CCl₄-induced liver damage / B. J. Wang, C. T. Liu, C. Y. Tseng [et al.] // Food Chem Toxicol. – 2004. – V. 42 (4). – P. 609–617.
6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
7. Quantitative comparison of toxicity anticancer agents in mouse, rat, Hamster, dog, monkey and men / Freireich E. J., Gehan E. A., Ral D. P. [et al.] // Cancer Chemother. Rep. – 1966. – V. 50, № 4. – P. 219–244.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
9. Баган Н. Ю. Функционально-биохимическая характеристика и экспериментальная фармакотерапия тетрациклиновых поражений печени: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / Баган Н. Ю. – К., 1991. – 28 с.

10. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. проф. В. С. Камышникова. – [6-е изд., перераб.]. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 736 с.
11. Арутюнян А. В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / А. В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н. Н. Зыбина // Методические рекомендации. – СПб. : ИКФ «Фолиант», 2000. – 104 с.
12. Bentler E. D. Colorimetric method for the determination of serum transaminases oxalatic glutaminic pyruvic transaminases / Bentler E. D., Duron Q., Kelly B. M. // J. Laboratories Clinical Medicine. – 1963. – V. 61, № 5. – P. 882.
13. Метод определения активности каталазы / Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
14. Коган В. Я. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов / В. Я. Коган, Д. М. Орлов. – Т. 18. – М. : Итоги науки и техники, 1986. – 134 с.
15. Gel entrapment culture of rat hepatocytes for investigation of tetracycline-induced toxicity / C. Shen, Q. Meng, E. Schmelzer, A. Bader // Toxicol Appl Pharmacol. – 2009. – V. 15, № 238 (2). – P. 178–187.
16. Robles M. Hepatotoxicidad por antibióticos: actualización en 2008 / M. Robles, R. J. Andrade // Rev. Esp. Quimioter. – 2008. – V. 21 (4). – P. 224–233.
17. Huang W. Research development on hepatoprotective effect and hepatotoxicity based on bupleurum saikosaponin components / W. Huang, Y. Zhao, R. Sun // Chin J Pharmacovigilance. – 2011. – V. 8. – P. 38–40.
18. Cellular imaging predictions of clinical drug-induced liver injury / J. J. Xu, P. V. Henstock, M. C. Dunn [et al.] // Toxicol Sci. – 2008. – V. 105 (1). – P. 97–105.
19. Громашевская Л. Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Громашевская Л. Л. // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 1 (35). – С. 3–13.
20. Law B. Y. Autophagic effects of Chaihu (dried roots of Bupleurum Chinense DC or Bupleurum scorzonerae folium WILD) / B. Y. Law, J. F. Mo, V. K. Wong // Chin. Med. – 2014. Published online 2014 Sep 11. doi: 10.1186/1749-8546-9-21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165614/>

О. І. Набока, С. З. Хуарі, О. Ю. Кошова

Гепатопротекторна дія екстракту ласкавцю золотистого за експериментального ураження печінки щурів тетрацикліном

Лікарські ушкодження печінки є важливою медичною проблемою й складають від 12,8 до 14,0 % від усіх побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням лікарських препаратів. Незважаючи на досить широкий арсенал гепатопротекторних препаратів, проблема ефективної терапії захворювань печінки залишається невирішеною, що зумовлює актуальність пошуку або створення нових ефективних засобів.

Мета дослідження – вивчення гепатопротекторної дії спиртового екстракту ласкавцю золотистого за експериментального гепатиту, викликаного тетрацикліном.

На моделі ураження печінки щурів антибіотиком тетрацикліном (500 мг/кг, 5 діб) досліджено гепатопротекторні властивості спиртового екстракту ласкавцю золотистого (*Bupleurum aureum*). Екстракт ласкавцю вводили щурам у дозі 5 мг/кг протягом 7 діб. Як препарати порівняння використовували капсули «Силібор» і гранули «Кверцетин» у дозах 50 мг/кг. Гепатопротекторні властивості екстракту вивчали на 8 добу експерименту. Встановлено, що одночасне застосування екстракту ласкавцю золотистого з антибіотиком зменшує гепатотоксичні властивості тетрацикліну за рахунок пригнічення інтенсивності запальних і цитолітичних процесів, стимуляції детоксикаційної функції печінки, відновлення метаболічних і окиснювально-відновних реакцій організму щурів. За впливом на метаболічні і цитолітичні процеси спиртовий екстракт ласкавцю золотистого перевищував обидва препарати порівняння, а за виразністю антиоксидантної дії перевищував гранули «Кверцетин» та не поступався капсулам «Силібор». Отримані дані обґрунтовують доцільність подальших фармакологічних досліджень екстракту ласкавцю золотистого для створення на його основі ефективного засобу для профілактики та лікування лікарських уражень печінки.

Ключові слова: лікарські рослини, ласкавець золотистий, гепатопротектори, гепатотоксичність

О. И. Набока, С. З. Хуари, Е. Ю. Кошова

Гепатопротекторное действие экстракта володушки золотистой при экспериментальном поражении печени крыс тетрациклином

Лекарственные повреждения печени являются важной медицинской проблемой и составляют от 12,8 до 14,0 % от всех побочных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов. Несмотря на достаточно широкий арсенал гепатопротекторных препаратов, проблема эффективной терапии заболеваний печени остается нерешенной, что обуславливает актуальность поиска или создания новых эффективных средств.

Цель исследования – изучить гепатопротекторное действие спиртового экстракта володушки золотистой при экспериментальном гепатите, вызванном тетрациклином.

На модели поражения печени крыс антибиотиком тетрациклином (500 мг/кг, 5 суток) исследованы гепатопротекторные свойства спиртового экстракта володушки золотистой (*Bupleurum aureum*). Исследуемый экстракт вводили крысам в дозе 5 мг/кг в течение 7 суток. Как препараты сравнения использовали капсулы «Силибор» и гранулы «Кверцетин» в дозах 50 мг/кг. Гепатопротекторные свойства экстракта изучали на 8 сутки эксперимента. Установлено, что одновременное применение экстракта володушки золотистой с антибиотиком существенно уменьшает гепатотоксические свойства тетрациклина за счет угнетения интенсивности воспалительных и цитолитических процессов, стимуляции детоксикационной функции печени, восстановления метаболических и окислительно-восстановительных реакций организма крыс. По влиянию на метаболические и цитолитические процессы спиртовой экстракт володушки золотистой превышал оба препарата сравнения, а по выраженности антиоксидантного действия превышал гранулы «Кверцетин» и не уступал капсулам «Силибор». Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейших фармакологических исследований экстракта володушки золотистой для создания на его основе эффективного средства для профилактики и лечения лекарственных поражений печени.

Ключевые слова: лекарственные растения, володушка золотистая, гепатопротекторы, гепатотоксичность

O. I. Naboka, S. Z. Khouari, O. Iu. Koshova

Hepatoprotective effect of extract of *Bupleurum aureum* under experimental liver injury of rats with tetracycline

Today, drug-induced liver injury is an important medical problem, ranging from 12,8 to 14,0 % of all adverse reactions associated with the use of medicines. Despite a rather wide range of hepatoprotective drugs, problem of effective therapy of liver diseases remains unsolved, which makes important the search or creation of new effective medicines.

The aim of the study was to investigate hepatoprotective action of *Bupleurum aureum* extract on the model of liver injury, induced by tetracycline.

Hepatoprotective properties of ethanolic extract of *Bupleurum aureum* were studied on the rats under the model of liver injury induced by tetracycline (500 mg/kg, 5 days). Extract of *Bupleurum aureum* was administered to rats at a dose of 5 mg/kg for 7 days. As reference drugs were used capsules «Silibor» and pellets «Quercetin» in a doses of 50 mg/kg. Hepatoprotective properties of the extract were studied on 8th day of the experiment. Determined that as a result of the simultaneous application of the extract of *Bupleurum aureum* significantly reduced hepatotoxic properties of Tetracycline by suppressing the intensity of general inflammatory and cytolytic processes, stimulation of detoxicative function of the liver, recovery of metabolic and oxidation-reduction reactions of the organism of rats. As for the effect on metabolic and cytolytic processes ethanolic extract of *Bupleurum aureum* exceeded both the reference drugs and in the expression of antioxidant activity exceeded granules «Quercetin» and was equal to capsules «Silibor». Received data determine the feasibility of further pharmacological studies of ethanolic extract of *Bupleurum aureum* to produce on its basis highly effective medication for the treatment of toxic liver injury caused by drugs.

Key words: medicinal plants, *Bupleurum aureum*, hepatoprotectors, hepatotoxicity

Надійшла: 25.02.2015 р.

Контактна особа: Набока Ольга Іванівна, доктор біологічних наук, професор, кафедра біології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків. Тел. +38 057 7063097.

Остапець М. О., Шевцов І. І., Карабут Л. В.

Вивчення загальнотоксичної дії комплексу біологічно активних речовин з трави герані болотної

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: комплекс БАР з трави герані болотної, хронічна токсичність, периферична кров

Пошук нових ефективних та безпечних лікарських засобів рослинного походження є однією з важливих задач сучасної медицини та експериментальної фармакології. За даними народної медицини трава герані болотної проявляє кровоспинну, протизапальну та анальгезуючу дії, але наукові дані щодо фармакологічних властивостей трави герані болотної на тепер відсутні. Попередньо проведені фармакологічні дослідження вказують на перспективність використання комплексу БАР з трави герані болотної як профілактичного та лікувального засобу при кровотечах різного генезу (маткових пубертатного віку, невиражених гемороїдальних). Оскільки для впровадження в практичну медицину нового препарату необхідне проведення токсикологічного аналізу, нами експериментально була доведена відсутність гострої токсичності комплексу БАР з трави герані болотної [1]. Незважаючи на це, пролонговане введення досліджуваного екстракту може призвести до розвитку інтоксикації, порушення гомеостазу. Саме тому є доцільним вивчення можливої загальнотоксичної дії комплексу БАР з трави герані болотної в хронічному експерименті.

Мета дослідження – вивчення загальнотоксичної дії комплексу БАР з трави герані болотної в хронічному експерименті.

Матеріали та методи. Вивчення хронічної токсичності комплексу БАР з трави герані болотної проводили згідно з вимогами Державного фармакологічного центру протягом 6 місяців на білих нелінійних щурах обох статей віком

2,5–3,0 місяців, масою (170 ± 10) г. Досліджуваний комплекс БАР вивчали в трьох дозах: умовнотерапевтичній за гемостатичною активністю (ED_{50}), максимальній для виявлення передбачуваної токсичності ($10 ED_{50}$) та проміжній ($5 ED_{50}$). Усіх тварин було розподілено на 4 групи (по 10 у кожній): 1 група – тварини, яким вводили комплекс БАР з трави герані в дозі 3 мг/кг; 2 група – тварини, яким вводили досліджуваний екстракт у дозі 15 мг/кг; 3 група – тварини, яким вводили комплекс БАР з трави герані в дозі 30 мг/кг; 4 група – контрольна група тварин, які отримували дистильовану воду в об'ємі 1 мл. Досліджуваний екстракт вводили у вигляді водного розчину, стабілізованого твіном-80, об'ємом 1 мл внутрішньошлунково кожного дня протягом усього періоду дослідження [2].

Рацион та якість води були стандартними, відповідали всім вимогам харчування для даного виду тварин і постійно контролювалися. Доступ до води був необмеженим [3].

Вибір показників хронічної токсичності ґрунтувався на загальнотоксикологічних параметрах. Визначали масу тіла щурів у динаміці, їхню поведінку, зовнішній вигляд, споживання їжі та води. Оскільки досліджуваний екстракт впливає на систему крові, було доцільним дослідження показників периферичної крові, таких як гемоглобін, ШОЕ, кількість еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів [4].

Вплив комплексу БАР з трави герані болотної на стан серцево-судинної системи оцінювали за показниками артеріального тиску та електрокардіографії [5].

За тривалого застосування лікарських засобів першою на введення токсичних сполук реагує печінка (детоксуючий орган). Тому важливим було

вивчення біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки протягом 6-місячного введення досліджуваного екстракту. З цією метою використовували комплекс методів, які включали дослідження загального білка в сироватці крові біуретовим методом та білкових фракцій – експрес-методом [6]. Активність аланін-амінотрансфери (АлАТ) та аспартатамінотрансфери (АсАТ) визначали динітрофенілгідразиним методом. Уміст загального білірубину та холестерину встановлювали методом Фуше та методом Ілька відповідно [7].

Нирки – орган, який відповідає за підтримку гомеостазу, тому важливим було вивчення екскреторної функції. Визначали кількість виділеної сечі, вміст у ній білка, густину, залишок азоту сечовини та концентрацію сечовини в сироватці крові [8].

При дослідженні вуглеводного обміну визначали один із найважливіших показників – рівень глюкози ортотолуїдиновим методом [9].

При роботі з тваринами дотримувалися вимоги «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986 р.).

Результати досліджень статистично оброблені з використанням пакета прикладних програм «STATISTIKA» на комп'ютері з програмним забезпеченням «Excel».

Результати та їх обговорення. За умови 6-місячного введення комплексу БАР з трави герані болотної загибелі тварин не відмічали. Вони залишалися рухливими, за зовнішнім виглядом,

поведінкою та відношенням до їжі не відрізнялися від контрольної групи тварин. Аналіз динаміки маси тіла щурів показав, що вже до кінця 1 місяця щури мали прибавку в масі (табл. 1)

Результати таблиці свідчать, що до кінця експерименту маса щурів збільшилася на 43 % у контрольній групі та на 43,7–45,8 % – у дослідних групах тварин. Підвищення маси тіла у фізіологічних межах тварин усіх груп свідчить про відсутність токсичного впливу комплексу БАР з трави герані болотної на процеси трофіки.

Оскільки досліджуваний екстракт впливає на систему зсідання крові, особливу увагу приділяли клінічному аналізу крові. Результати дослідження вказують на те, що коливання рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, ШОЕ як до початку, так і протягом усього експерименту знаходилися в межах норми (табл. 2).

Це дозволяє зробити висновок, що тривале застосування комплексу БАР з трави герані болотної не впливає на показники периферичної крові піддослідних тварин.

При введенні досліджуваного екстракту відзначали незначне підвищення кількості тромбоцитів у межах фізіологічної норми, що може пояснюватися наявністю активного тромбоцитарного компонента в механізмі гемостатичної дії комплексу БАР з трави герані болотної (табл. 3).

При вивченні функціонального стану серцево-судинної системи встановлено, що тривале застосування комплексу БАР з трави герані болотної не викликає змін з боку артеріального тиску та параметрів ЕКГ. Частота

Таблиця 1

Динаміка маси тіла щурів при застосуванні комплексу БАР з трави герані болотної в різних дозах протягом 6 місяців, $M \pm m$ ($n = 10$)

Умова досліджу		Маса тіла щурів, г			
		Вихідні дані	1 місяць	3 місяці	6 місяців
Контроль		178,5 ± 1,5	194,8 ± 1,2	218,9 ± 4,6	255,4 ± 4,0
Комплекс БАР з трави герані болотної	ЕД ₅₀	176,8 ± 2,1	196,4 ± 1,4*	221,2 ± 3,7*	254,0 ± 3,4*
	5ЕД ₅₀	175,4 ± 2,8	197,0 ± 3,0*	224,4 ± 2,2*	255,7 ± 2,7*
	10ЕД ₅₀	177,1 ± 2,8	194,8 ± 3,5*	222,2 ± 4,3*	255,3 ± 4,7*

Примітка. *р < 0,001 порівняно з вихідними даними відповідної групи.

Таблиця 2

Показники периферичної крові при застосуванні комплексу БАР з трави герані болотної в різних дозах протягом 6 місяців, $M \pm m$ ($n = 10$)

Показник		Група тварин			
		Контроль	ЕД ₅₀	5ЕД ₅₀	10ЕД ₅₀
Гематологічний показник	Гемоглобін, г/л	120,50 ± 1,30	120,50 ± 1,50	121,80 ± 1,30	122,00 ± 2,20
	Еритроцити, ·10 ¹² /л	6,80 ± 0,30	7,34 ± 0,23	7,20 ± 0,33	7,34 ± 0,53
	Лейкоцити, ·10 ⁹ /л	7,50 ± 0,20	7,54 ± 0,30	7,55 ± 0,61	7,30 ± 0,72
	ШОЕ, мм/год	1,90 ± 0,40	2,20 ± 0,29	2,25 ± 0,17	2,20 ± 0,15
Морфологічний склад лейкоцитів	Нейтрофіли, %	31,80 ± 2,40	29,50 ± 3,00	32,60 ± 2,40	30,50 ± 2,90
	Еозинофіли, %	3,00 ± 0,50	2,70 ± 0,60	2,60 ± 0,70	2,70 ± 0,60
	Базофіли, %	0,70 ± 0,30	-	0,66 ± 0,40	0,90 ± 0,40
	Лімфоцити, %	61,40 ± 0,70	63,20 ± 0,40	60,80 ± 0,80	62,80 ± 0,50
	Моноцити, %	3,10 ± 0,50	4,60 ± 1,20	3,30 ± 0,50	3,10 ± 0,90

Таблиця 3

Кількість тромбоцитів у периферичній крові щурів при тривалому введенні комплексу БАР з трави герані болотної, $M \pm m$ ($n = 10$)

Термін дослідження	Контрольна група	Комплекс БАР з трави герані болотної в дозі ЕД ₅₀	Комплекс БАР з трави герані болотної в дозі 5 ЕД ₅₀	Комплекс БАР з трави герані болотної в дозі 10 ЕД ₅₀
Вихідні дані	535,00 ± 10,01	538,40 ± 11,82	542,50 ± 10,80	536,30 ± 9,65
Через 1 місяць	532,33 ± 10,45	587,50 ± 10,41 ^{*/#}	578,60 ± 11,90 ^{**/##}	588,40 ± 9,30 ^{*/#}
Через 3 місяці	535,28 ± 9,60	592,40 ± 8,51 ^{*/#}	592,80 ± 10,10 ^{*/#}	593,60 ± 11,20 ^{*/#}
Через 6 місяців	543,54 ± 8,19	589,20 ± 9,20 ^{*/#}	591,20 ± 9,30 ^{*/#}	594,70 ± 9,80 ^{*/#}

Примітка. * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$ порівняно з контрольною групою у відповідний термін дослідження, # $p < 0,001$, ## $p < 0,05$ порівняно з вихідними даними відповідної групи.

серцевих скорочень, тривалість серцевого циклу, електричної систоли і систолічних показників не відрізнялися від вихідних величин.

Значення АЛАТ і АсАТ – маркерних ферментів цитолізу протягом 6 місяців не відрізнялися від даних ферментів контрольної групи тварин. Показники протейнограми печінки суттєво не змінювалися протягом усього хронічного експерименту. Кількість загального білка крові залишалася в нормі. Уміст загального білірубину та холестерину залишався в межах фізіологічних значень. Таким чином, можна зробити висновок, що комплекс БАР з трави герані болотної не впливає на показники функціонального стану печінки.

Встановлено, що тривале введення комплексу БАР з трави герані болотної не викликало змін з боку видільної системи. Азот сечовини та сечовина не змінювалися протягом усього експерименту. Питома вага сечі як до початку дослідження, так і протягом 6 місяців не відхилялася від норми та складала в середньому 1,008–1,019. Білок у сечі тварин усіх дослідних груп був відсутнім. Показники діурезу тварин дослідної групи статистично не відрізнялися від вихідних даних контрольної групи. Отже, негативного впливу комплексу БАР з трави герані болотної на видільну систему не виявлено.

Результати проведених досліджень свідчать, що комплекс БАР з трави герані болотної при тривалому введенні

не впливав на рівень глюкози в крові дослідних тварин.

Отримані результати проведених досліджень функціонального стану серцево-судинної системи, біохімічних показників крові, видільної функції та вуглеводного обміну, а також результати морфологічних досліджень у статті не наведено в зв'язку з відсутністю змін показників.

Під час вивчення хронічної токсичності макроскопічних і мікроскопічних змін у досліджуваних органах не виявлено.

Висновки

Експериментально вивчено хронічну токсичність комплексу БАР з трави герані болотної та встановлено, що введення досліджуваного екстракту протягом 6 місяців не викликало загибелі тварин. При тривалому введенні комплексу БАР з трави герані болотної не спостерігали змін показників життєво-важливих систем, що свідчить про відсутність токсичного впливу на гомеостаз організму.

1. Остапеч М. О. Вивчення гострої токсичності та ефективної дози сухого екстракту з трави герані болотної / М. О. Остапеч, В. А. Волковой, Г. П. Фомина // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 1 (51). – С. 113–116.
2. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. реком. / О. В. Стефанов. – К. : Авіцена, 2001. – С. 84–90.
3. Chronic toxicity of silver nanoparticles to *Daphna magna* under different feeding conditions / A. Mackevica, L. Skjoloding, A. Gergs [et al.] // Aquatic Toxicology. – 2015. – V. 161. – P. 10–16.
4. Tomohiro Ito. Toxicological assessment of enzyme-treated asparagus extract in rat acute and sub-chronic oral toxicity studies and genotoxicity tests / Ito Tomohiro, Ono Tomoko // Regulatory Toxicology and Pharmacology. – 2014. – V. 68 (2). – P. 240–249.
5. Kumar L. A study of dose response and organ susceptibility of copper toxicity a rat model / L. Kumal, J. Kalita, U. Misra // J. of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2015. – № 29. – P. 269–274.
6. Марченко М. В. Вивчення токсикологічних властивостей гранул суміші діакамф: глісульфазід / М. В. Марченко, А. Л. Загайко, Т. В. Крутьських // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – № 5–6 (22–23). – С. 84–86.
7. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 920 с.
8. Toxicological assessment of combined lead and cadmium: acute and sub-chronic toxicity study in rats / Y. Guiping, D. Shujun, Y. Zhongqiong [et al.] // Food and Chemical Toxicology. – 2014. – V. 65. – P. 260–268.
9. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / В. В. Меньшиков. – М. : «Медицина», 1987. – С. 149–173.

М. О. Остапеч, І. І. Шевцов, Л. В. Карабут

Вивчення загальнотоксичної дії комплексу біологічно активних речовин з трави герані болотної

При вивченні гострої токсичності комплексу БАР з трави герані болотної ознак токсичної дії на організм тварин не виявлено. Однак при тривалому введенні навіть у низьких дозах його пролонгована дія може призвести до розвитку інтоксикації внаслідок накопичення в організмі, метаболічних змін, порушення гомеостазу. Тому було доцільним дослідження можливої небезпеки для здоров'я за тривалого введення.

Мета дослідження – вивчення загальнотоксичної дії комплексу БАР з трави герані болотної в хронічному експерименті. Дослідження хронічної токсичності проводили на щурах протягом 6 місяців. Вибір показників ґрунтувався на загальнотоксикологічних параметрах: визначенні загального стану щурів, дослідженні показників периферичної крові, вимірюванні артеріального тиску та ЕКГ, вивченні біохімічних маркерів функціонального стану печінки та екскреторної функції нирок.

За умов 6-місячного введення комплексу БАР з трави герані болотної в різних дозах загибелі тварин не відмічали. Їхній загальний стан (зовнішній вигляд, поведінка, рухова активність) не змінився. До кінця експерименту маса щурів збільшилася на 43,0 % у контрольній групі та на 43,7–45,8 % у дослідних групах тварин, що свідчить про відсутність негативного впливу комплексу БАР з трави герані болотної на процеси трофіки. Відсутність токсичного впливу досліджуваного екстракту підтверджували показники клінічного та біохімічного аналізу крові, величини яких не відрізнялися від вихідних даних та показників тварин контрольної групи. Незначні коливання вмісту окремих видів лейкоцитів знаходилися в межах фізіологічних значень. При вивченні функціонального стану серцево-судинної системи встановлено, що тривале застосування комплексу БАР з трави герані болотної не викликало змін з боку артеріального тиску та ЕКГ. Показники діурезу дослідної групи не відрізнялися від вихідних даних контрольної групи.

Таким чином, комплекс проведених досліджень з вивчення хронічної токсичності комплексу БАР з трави герані болотної на щурах протягом 6-місячного введення дозволив встановити відсутність його токсичної дії.

Ключові слова: комплекс БАР з трави герані болотної, хронічна токсичність, периферична кров

М. А. Остапец, И. И. Шевцов, Л. В. Карабут

Изучение общетоксического действия комплекса биологически активных веществ из травы герани болотной

При изучении острой токсичности комплекса БАВ из травы герани болотной признаков токсического действия на организм животных не обнаружено. Однако при длительном введении даже в низких дозах его пролонгированное действие может привести к развитию интоксикации вследствие накопления в организме, метаболических изменений, нарушения гомеостаза. Поэтому было целесообразным исследование возможной опасности для здоровья при длительном введении.

Цель исследования – изучение общетоксического действия комплекса БАВ из травы герани болотной в хроническом эксперименте. Исследование хронической токсичности проводили на крысах на протяжении 6 месяцев. Выбор показателей базировался на общетоксикологических параметрах: определении общего состояния крыс, исследовании показателей периферической крови, измерении артериального давления и ЭКГ, изучении биохимических маркеров функционального состояния печени и экскреторной функции почек.

В условиях 6-месячного введения в разных дозах комплекса БАВ из травы герани болотной гибели животных не отмечали. Их общее состояние (внешний вид, поведение, двигательная активность) не изменилось. К концу эксперимента масса крыс увеличилась на 43,0 % в контрольной группе и на 43,7–45,8 % в опытных группах животных, что свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния комплекса БАВ из травы герани болотной на процессы трофики. Отсутствие токсического влияния исследуемого экстракта подтверждали показатели клинического и биохимического анализа крови, величины которых не отличались от исходных данных и показателей животных контрольной группы. Незначительные колебания некоторых видов лейкоцитов находились в пределах физиологических значений. При изучении функционального состояния сердечно-сосудистой системы установлено, что длительное применение комплекса БАВ из травы герани болотной не вызывало изменений со стороны артериального давления и ЭКГ. Показатели диуреза опытной группы не отличались от исходных данных контрольной группы.

Таким образом, комплекс проведенных исследований по изучению хронической токсичности комплекса БАВ из травы герани болотной на крысах в течение 6-месячного введения позволил установить отсутствие его токсического действия.

Ключевые слова: комплекс БАВ из травы герани болотной, хроническая токсичность, периферическая кровь

М. О. Ostapets, I. I. Shevtsov, L. V. Karabut

Studying the general toxic action of complex biological active substances from *Geranium Palustre* herb

Acute toxicity studies of complex BAS from *Geranium Palustre* herb did not found the signs of toxic action. However, long-term administration even in low doses can lead to development of intoxication due to its accumulation in the organism, metabolic changes and disturbances of homeostasis.

The aim of this study was to evaluate the possible health hazards during repeated administration of complex BAS from *Geranium Palustre* herb in the chronic experiment. The chronic toxicity studies were provided on rats during 6 months. The choice of indicators based on the general toxicological parameters: overall condition of rats, peripheral blood, parameters of the arterial pressure and ECG, biochemical parameters of liver function and excretory function of kidney.

In term of 6 months administration different doses of complex BAS from *Geranium Palustre* herb animals die was not observed. Their overall condition (appearance, behavior, physical activity) was without changes. By the end of the experiment the rats weight increased by 43,0 % in the control group and in 43,7–45,8 % in the experimental groups of animals, indicating the absence of negative impact of complex BAS from *Geranium Palustre* herb on the trophic processes. Absence of toxic effects of investigated extract confirmed parameters of clinical and biochemical analysis of the blood, the values were not different from the data obtained in the control group. Slight fluctuations of some types of white blood cells were in physiological limits. The functional state of the cardiovascular system under prolonged use of complex BAS from *Geranium Palustre* herb did not demonstrate changes in the blood pressure and ECG. Diuresis indicators in experimental group was not different from the initial data of the control group.

Thus, the data obtained during chronic toxicity studies of complex BAS from *Geranium Palustre* herb on rats revealed the lack of toxic effects.

Key words: complex BAS from *Geranium Palustre* herb, chronic toxicity, peripheral blood

Надійшла: 03.02.2015 р.

Контактна особа: Остапець Марина Олександрівна, здобувач, старший лаборант, кафедра патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Мельникова, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 50 965 22 96. Електронна пошта: marina.ostapets.22@mail.ru

В. В. Талаш, В. О. Костенко

Вплив інгібіторів активації ядерного фактора κB на метаболізм і гемокоагуляцію за умов відтворення метаболічного синдрому

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Ключові слова: метаболічний синдром, інгібітори ядерного фактора κB , JSH-23, метформіну гідрохлорид

Метаболічний синдром (МС) – комплекс гормональних та метаболічних порушень, які збільшують ризик виникнення цукрового діабету II типу та серцево-судинних захворювань. Встановлення певного патогенетичного зв'язку між артеріальною гіпертензією, інсулінорезистентністю, ожирінням і дисліпідемією та хронічним субклінічним запаленням стало основою для виділення МС як окремої патології. Останніми роками як додаткові компоненти МС нерідко називають розвиток окиснювального стресу та порушення системи гемостазу [1, 2].

Хоча в МКХ 10-го перегляду нозологічна одиниця «метаболічний синдром» відсутня, у США він був визнаний як окреме захворювання, якому присвоєно ідентифікаційний номер та код – ICD-9-CM, 277.7 [3].

Нещодавно висунуто припущення, що загальною ланкою, яка об'єднує всі компоненти МС та призводить до інсулінорезистентності, ліпотоксичності, системної гіперцитокінемії та артеріальної гіпертензії, є порушення сигналізації за участю ядерного фактора κB (NF- κB) [4].

У більшості клітин цей фактор знаходиться в цитоплазмі в неактивному стані внаслідок зв'язування з інгібіторними білками класу I κB . У процесі активації NF- κB під дією різноманітних індукторів відбувається фосфорилування I κB , після чого він убіквітується й гідролізується протеїназним комплексом, а вільний NF- κB транслокується в ядро, де зв'язується з відповідними ДНК-послідовностями та впливає на транскрипцію низки генів [5].

На жаль, до цього часу відсутній стандартний метод визначення активності NF- κB . Для одержання найбільш точних результатів ефектів активації NF- κB рекомендують застосування в експерименті методу «виключення» цього чинника, наприклад, при використанні інгібіторів його активації. Так, інгібітор активації NF- κB II – JSH-23 – порушує процес ядерної транслокації цього транскрипційного фактора без втручання в процес деградації I κB [6].

Останніми роками було виявлено здатність відомого протидіабетичного лікарського засобу групи похідних бігуанідів – метформіну (1,1-диметилбігуаніду гідрохлорид) – у концентрації 100–1000 мкмоль/л пригнічувати фосфорилування I κB -кінази та деградацію I $\kappa B\alpha$ [7]. Така здатність метформіну ставить його в ряд препаратів – інгібіторів активації NF- κB , дія яких реалізується через деградацію I κB .

Проте в порівняльному плані вплив інгібіторів активації NF- κB , що відрізняються за механізмом дії на цей процес, на патогенез МС не досліджувався.

Мета дослідження – вивчення впливу інгібіторів активації NF- κB , дія яких реалізується за участю різних механізмів, на стан вуглеводного та ліпідного обміну, вільнорадикальних процесів, гемокоагуляції в організмі щурів за умов відтворення МС.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені на 40 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–230 г у 4 серіях дослідів: у першій необхідні показники вивчали в інтактних тварин (контрольна серія), у другій – після моделювання МС, у третій і четвертій – протягом відтворення МС щурам внутрішньоочеревинно вводили відповідно

інгібітор активації NF-κB II – JSH-23 (4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діамін) виробництва «Santa Cruz Biotechnology» (ФРН) у дозі 1 мг/кг маси тварини [6] 2 рази на тиждень, та субстанцію метформіну гідрохлориду виробництва «Wanbury Limited» (Індія) у дозі 200 мг/кг маси тварини [8] через 1 день. Усі експерименти проведені відповідно до «Положення про використання тварин в біомедичних дослідках». Тварин декапітували під ефірним наркозом.

Для відтворення МС гризунам протягом 2 місяців призначали 20 % водний розчин фруктози для пиття та вуглеводно-ліпідну дієту, що містила такі складові: рафіноване пшеничне борошно – 45 %, сухе знежирене коров'яче молоко – 20 %, крохмаль – 10 %, столовий маргарин (зі складом жирів 82 %) – 20 %, переокиснена соняшникова олія – 4 %, натрію хлорид – 1 %. [9].

Системну чутливість до інсуліну оцінювали за змінами вмісту глюкози в крові через 60 хв після підшкірного введення інсуліну («Актрапід НМ» виробництва фірми «Novo Nordisk», Данія) у дозі 0,2 МО на 1 кг маси тварини (підшкірний інсуліновий тест, ПІТ) [10].

Для оцінювання ліпідного спектра крові визнали концентрацію загального холестеролу (ХС) та тріацилгліцеролів (ТАГ) за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна), ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ і ЛПДНЩ) за Клімовим [11].

Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у крові оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметинового комплексу до і після 1,5-годинної інкубації в прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині [11]. Стан антиоксидантної (АО) системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів протягом 1,5-годинної інкубації крові в залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю АО ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази [11].

Забір та стабілізацію крові для коагулологічних досліджень проводили за стандартною методикою. Досліджували показники коагуляційного гемостазу – протромбіновий час, активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ), тромбіновий час та фібринолітичну активність методом лізису еуглобулінів плазми крові [11].

Отримані дані піддавали статистичній обробці. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Вілکا. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то для їхнього порівняння використовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок. У випадку, коли ряди даних не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Мана-Вітні. Статистичні розрахунки проводили з використанням програм «Microsoft Excel 2007» та «StatisticSoft 6.0».

Результати та їх обговорення. Введення JSH-23 за умов експерименту суттєво зменшує концентрацію глюкози в сироватці крові щурів (табл. 1) – до $(6,00 \pm 0,19)$ ммоль/л, тобто на 13,3 % ($p < 0,02$) порівняно з даними другої серії.

За даними ПІТ уміст глюкози в сироватці крові щурів, яким відтворювали МС та вводили інгібітор активації NF-κB JSH-23, через 60 хв після введення інсуліну зменшується на $(3,08 \pm 0,20)$ ммоль/л, що складає $(51,20 \pm 2,80)$ %. Це в 2,38 разу ($p < 0,001$) перевищує результат другої серії, що вказує на значне покращання чутливості тканин до інсуліну.

Метформіну гідрохлорид є відомим протидіабетичним лікарським засобом, що належить до групи похідних бігуанідів. Тому обмеження гіперглікемії вважається проявом його головної фармакологічної дії. Дійсно, введення цієї сполуки за умов експерименту зменшує концентрацію глюкози в сироватці крові щурів до $(5,69 \pm 0,36)$ ммоль/л, тобто на 17,8 % ($p < 0,05$) порівняно з даними другої серії.

За даними ПІТ уміст глюкози в сироватці крові щурів, яким відтворювали МС та вводили метформіну гідрохлорид,

Таблиця 1

Показники підшкірного інсулінового тесту за умов відтворення метаболічного синдрому та впливу інгібіторів активації NF-κB, M ± m (n = 20)

Концентрація глюкози в сироватці крові, ммоль/л	Серія дослідів			
	Інтактні тварини	Відтворення MC		
		Контроль	+ JSH-23	+ Метформін
До введення інсуліну	5,13 ± 0,18	6,92 ± 0,24 *	6,00 ± 0,19**	5,69 ± 0,36**
Через 60 хв після введення інсуліну	2,62 ± 0,15	5,44 ± 0,22*	2,92 ± 0,17**	3,23 ± 0,31**
Зниження	2,51 ± 0,05 (49,1 ± 1,2) %	1,49 ± 0,05* (21,5 ± 0,7) %	3,08 ± 0,20*/** (51,2 ± 2,8) %	2,46 ± 0,10** (43,7 ± 2,4) %

Примітка. Тут і в табл. 2–4: *p < 0,05 порівняно з даними інтактних щурів, **p < 0,05 порівняно з даними другої серії (контролем).

через 60 хв після введення інсуліну зменшується на (2,46 ± 0,10) ммоль/л, що складає (43,70 ± 2,40) %. Це в 2,03 разу (p < 0,001) перевищує результат другої серії, що також підтверджує суттєве покращання чутливості тканин до інсуліну.

Останніми роками повідомляється про можливість існування тісного взаємозв'язку між функцією NF-κB та метаболічними сигнальними шляхами. Так, ІκB кіназний комплекс викликає фосфорилування за серином IRS-1, пригнічуючи таким чином передачу інсулінового сигналу та сприяючи розвитку інсулінорезистентності [12].

При оцінці впливу інгібіторів активації NF-κB на показники ліпідного спектра сироватки крові (табл. 2) у щурів з експериментальним MC звертає на себе увагу відсутність суттєвих змін концентрації ХС при введенні як JSH-23, так і метформіну гідрохлориду. Проте введення цих сполук вірогідно позначається на змінах сумарного вмісту ЛПНЩ і ЛПДНЩ та концентрації ТАГ. Так, введення JSH-23 за умов відтворення MC зменшує в сироватці крові щурів концен-

трацію ЛПНЩ і ЛПДНЩ (на 26,9 %, p < 0,01) та ТАГ (на 53,7 %, p < 0,01) порівняно з даними другої серії.

Застосування метформіну гідрохлориду за цих умов також знижує в сироватці крові вміст ЛПНЩ і ЛПДНЩ (на 17,7 %, p < 0,02) і ТАГ (на 46,9 %, p < 0,01) порівняно з результатом другої серії.

Останніми роками показана участь жирних кислот (ЖК) у реалізації NF-κB-опосередкованої відповіді. Так, під дією ЖК-ацил CoA вільний NF-κB транслокується в ядро, де зв'язується з κB-последовностями ДНК, стимулюючи синтез прозапальних цитокінів. Останні викликають фосфорилування за серином субстрату інсулінового рецептора-1 (IRS-1), пригнічуючи передачу інсулінового сигналу, що призводить до інсулінорезистентності [4]. Низка речовин ліпідної природи, включно з неестерифікованими жирними кислотами, можуть активувати NF-κB через зв'язування з мембранними рецепторами (зокрема, TLR4) [4].

Застосування інгібіторів активації NF-κB суттєво впливає на показники

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра крові щурів за умов відтворення метаболічного синдрому та впливу інгібіторів активації NF-κB, M ± m (n = 20)

Показник	Серія дослідів			
	Інтактні тварини	Відтворення MC		
		Контроль	+ JSH-23	+ Метформін
ХС, ммоль/л	1,88 ± 0,24	2,36 ± 0,22	1,93 ± 0,20	2,15 ± 0,26
ЛПНЩ і ЛПДНЩ, г/л	2,48 ± 0,15	3,27 ± 0,14*	2,39 ± 0,12**	2,69 ± 0,14**
ТАГ, ммоль/л	0,67 ± 0,06	1,77 ± 0,15*	0,82 ± 0,14**	0,94 ± 0,17**

ПОЛ та АО захисту в крові щурів за умов відтворення МС (табл. 3). Так, введення JSH-23 та метформіну гідрохлориду знижує концентрацію ТБК-активних сполук – відповідно на 26,3 % ($p < 0,001$) та 23,7 % ($p < 0,01$) порівняно з результатом другої серії.

Приріст концентрації ТБК-активних продуктів за час інкубації в прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині за цих умов також значно зменшується – відповідно на 30,8 % ($p < 0,01$) та 30,8 % ($p < 0,01$) порівняно з даними другої серії, що вказує на обмеження зниження АО потенціалу.

Як JSH-23, так і метформіну гідрохлорид суттєво не впливають на активність АО ферментів (СОД і каталази) за умов моделювання МС порівняно з даними другої серії, проте попереджують розвиток достовірних зрушень величин названих показників порівняно з результатами інтактної групи.

Вочевидь, пригнічення активації NF-κB запобігає експресії генів, що кодуєть СОД [13]. Зменшення утворення пероксиду водню в реакції за участю СОД обмежує вироблення та активність каталази, субстратом якої він є.

Виявлено дію інгібіторів активації NF-κB на показники гемокоагуляції за умов відтворення експериментального МС (табл. 4).

Так, уведення JSH-23 та метформіну гідрохлориду за умов експерименту збільшує протромбіновий час – відповідно до ($18,2 \pm 1,4$) с та ($18,3 \pm 0,6$) с, тобто на 30,0 % ($p < 0,05$) та 30,7 % ($p < 0,001$) порівняно з даними другої серії.

Уведення JSH-23 та метформіну гідрохлориду за наведених умов вірогідно збільшує АПТЧ до ($44,2 \pm 2,3$) с та ($41,9 \pm 1,8$) с відповідно, тобто на 23,8 % ($p < 0,02$) та 17,4 % ($p < 0,05$) порівняно з результатами другої серії.

Таблиця 3

Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в крові білих щурів за умов відтворення метаболічного синдрому та впливу інгібіторів активації NF-κB, $M \pm m$ ($n = 20$)

Показник	Серія дослідів			
	Інтактні тварини	Відтворення МС		
		Контроль	+ JSH-23	+ Метформін
Концентрація ТБК-реактантів, мкмоль/л	$11,54 \pm 0,90$	$18,27 \pm 0,59^*$	$13,46 \pm 0,59^{**}$	$13,94 \pm 0,90^{**}$
Приріст концентрації ТБК-реактантів за час інкубації, мкмоль/л	$15,87 \pm 1,23$	$25,00 \pm 1,44^*$	$17,31 \pm 0,90^{**}$	$17,31 \pm 1,18^{**}$
СОД, од. акт.	$1,97 \pm 0,09$	$1,36 \pm 0,15^*$	$1,63 \pm 0,19$	$1,62 \pm 0,21$
Каталазне число	$1,77 \pm 0,12$	$1,16 \pm 0,16^*$	$1,43 \pm 0,19$	$1,56 \pm 0,17$

Таблиця 4

Показники гемокоагуляції за умов відтворення метаболічного синдрому та впливу інгібіторів активації NF-κB, $M \pm m$ ($n = 20$)

Показник	Серія дослідів			
	Інтактні тварини	Відтворення МС		
		Контроль	+ JSH-23	+ Метформін
Протромбіновий час, с	$19,2 \pm 0,5$	$14,0 \pm 0,5^*$	$18,2 \pm 1,4^{**}$	$18,3 \pm 0,6^{**}$
АПТЧ, с	$48,2 \pm 1,7$	$35,7 \pm 1,4^*$	$44,2 \pm 2,3^{**}$	$41,9 \pm 1,8^*/^{**}$
Тромбіновий час, с	$52,8 \pm 2,2$	$37,9 \pm 2,0^*$	$48,9 \pm 2,9^{**}$	$45,9 \pm 3,3$
Фібринолітична активність плазми, хв	$162,8 \pm 5,7$	$187,2 \pm 4,5^*$	$165,9 \pm 6,1^{**}$	$170,4 \pm 5,9$

Тромбіновий час за умов експерименту вірогідно змінюється тільки при введенні JSH-23. При цьому виявляється збільшення цього показника до $(48,9 \pm 2,9)$ с, тобто на 29,0 % ($p < 0,02$) порівняно з даними другої серії.

Застосування метформіну гідрохлориду не виявило суттєвий вплив на кінцевий етап гемокоагуляції – утворення фібрину.

Застосування JSH-23 за умов моделювання МС достовірно зменшує час розчинення згустку, встановлений за лізісом еуглобулінової фракції, до $(165,9 \pm 6,1)$ хв, тобто на 11,4 % ($p < 0,05$) порівняно з результатом другої серії. Ці зміни вказують на збільшення фібринолітичної активності плазми крові. Уведення метформіну гідрохлориду за умов експерименту вірогідно не впливає на цей показник.

Відомо, що з активацією NF- κ B пов'язана експресія генів низки прозапальних цитокінів (інтерлейкінів-1,-6,-8, -12, фактора некроза пухлини- α тощо). Це може призводити до суттєвих зрушень коагуляційного, тромбоембарно-судинного гемостазу та системи фібринолізу. Так, названі вище цитокіни сприяють експресії тканинного фактора на ендотеліальних клітинах, моноцитах і макрофагах, а також пригнічують активність природних антикоагулянтів, завдяки чому посилюють згортання крові та тромбоембарування [14].

Обмеження гіперкоагуляційних зрушень за обома шляхами згортання крові при введенні JSH-23 та метформіну може бути пов'язане також з пригнічен-

ням NF- κ B-опосередкованої активації ПОЛ, що відповідає сучасним уявленням про взаємозв'язок між процесами ПОЛ та гемостазом, який може здійснюватися в цьому випадку за схемою: «активація ПОЛ – тромбемія» [15].

Висновки

1. Уведення білим щурам інгібіторів активації NF- κ B JSH-23 і метформіну гідрохлориду за умов експериментального МС обмежує гіперглікемію, підвищує чутливість тканин до інсуліну, знижує прояви дисліпопротеїнемії та гіпертріацилгліцеролемії, проте вірогідно не позначається на концентрації холестеролу.

2. Застосування інгібіторів активації NF- κ B JSH-23 і метформіну гідрохлориду за умов експериментального МС знижує у крові щурів концентрацію вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів, підвищує антиоксидантний потенціал, але суттєво не впливає на активність СОД і каталази.

3. Уведення білим щурам інгібітора активації NF- κ B JSH-23 за умов відтворення МС впливає на показники згортання крові, зокрема, обмежує процес гіперкоагуляції за зовнішнім і внутрішнім шляхами, коригує час утворення фібрину та збільшує фібринолітичну активність плазми. Застосування метформіну гідрохлориду за умов експерименту обмежує процес гіперкоагуляції за зовнішнім і внутрішнім шляхами, проте достовірно не впливає на стан кінцевого етапу гемокоагуляції (утворення фібрину) та фібриноліз.

1. Загайко А. Л. Метаболічний синдром: механізми розвитку та перспективи антиоксидантної терапії / А. Л. Загайко, Л. М. Вороніна, К. В. Стрельченко. – Харків : Вид-во «Золоті сторінки», 2007. – 216 с.
2. Показатели системы гемостаза и их взаимосвязи с основными компонентами метаболического синдрома / Е. М. Идрисова, Э. А. Бушкова, Н. М. Краснова [и др.] // Сибирский мед. журн. – 2007. – Т. 22, № 4. – С. 106–112.
3. ICD-9-CM Coordination and Maintenance Committee Meeting. [Електронний ресурс] – 2000, May 11. – Режим доступу: <http://www.cdc.gov/nchs/data/icd9/icdp0500.pdf>
4. Кайдашев І. П. Активация NF- κ B при метаболічному синдромі / І. П. Кайдашев // Фізіол. журн. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 93–101.
5. Napetschnig J. Molecular basis of NF- κ B signaling / J. Napetschnig, H. Wu // Ann. Rev. Biophys. – 2013. – V. 42. – P. 443–468.
6. Kumar A. JSH-23 targets nuclear factor-kappa B and reverses various deficits in experimental diabetic neuropathy: effect on neuroinflammation and antioxidant defence / A. Kumar, G. Negi, S. S. Sharma // Diabetes Obes. Metab. – 2011. – V. 13, № 8. – P. 750–758.
7. Metformin inhibits TNF-alpha-induced I kappa B kinase phosphorylation, I kappa B alpha degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3-dependent AMPK phosphorylation / Y. L. Huang, S. H. Chiang, C. H. Hsueh [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2009. – V. 134, № 2. – P. 169–175.

8. The effect of metformin on the myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the rat model of diabetes mellitus type II / E. Kravchuk, E. Grineva, A. Bairamov [et al.] // *Exp. Diabetes Res.* – 2011. – doi: 10.1155/2011/907496.
9. Пат. 93517 Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання метаболічного синдрому / Кайдашев І. П., Костенко В. О., Талаш В. В. [та ін.] ; № u 2014 02769 ; заявл. 19.03.2014, опубл. 10.10.2014, Бюл. № 19.
10. Коваленко В. Н. Возможности корректирующего влияния системной энзимотерапии на компоненты синдрома инсулинорезистентности / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // *Укр. кардіол. журн.* – 2009. – Дод. 1. – С. 192–202.
11. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Л. В. Беркало, О. В. Бобович, Н. О. Боброва [та ін.] ; за ред. І. П. Кайдашева. – Полтава, 2003. – 320 с.
12. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex / Z. Gao, D. Hwang, F. Bataille [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – V. 277. – P. 48115–48121.
13. Extracellular superoxide dismutase is upregulated with inducible nitric oxide synthase after NF-kappa B activation / T. C. Brady, L. Y. Chang, B. J. Day [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1997. – V. 273, № 5 (Pt 1). – P. L1002–L1006.
14. Кузник Б. И. Цитокины и система гемостаза II. Цитокины и коагуляционный гемостаз / Б. И. Кузник // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2012. – № 3. – С. 9–29.
15. Мищенко В. П. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и гемостаз / В. П. Мищенко, И. В. Мищенко, О. И. Цебржинский. – Полтава : АСМИ, 2005. – 159 с.

В. В. Талаш, В. О. Костенко

Вплив інгібіторів активації ядерного фактора κ B на метаболізм і гемокоагуляцію за умов відтворення метаболічного синдрому

У експерименті на 40 білих щурах досліджено вплив інгібіторів активації ядерного фактора κ B (NF- κ B), дія яких реалізується за участю різних механізмів – через порушення процесу ядерної транслокації цього чинника (JSH-23, 4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діамін) та шляхом пригнічення фосфорилювання І κ B-кінази та деградації І κ B α (метформіну гідрохлорид) – на показники вуглеводного та ліпідного обміну, вільнорадикальних процесів, гемокоагуляції за умов відтворення метаболічного синдрому (МС).

Застосування JSH-23 (у дозі 1 мг/кг маси тварини, 2 рази на 1 тиждень) та метформіну гідрохлориду (у дозі 200 мг/кг маси тварини, через 1 день) протягом відтворення МС зменшує концентрацію глюкози в сироватці крові на 17,8 % ($p < 0,05$) та 13,3 % ($p < 0,02$) відповідно. За даними підшкірного інсулінового тесту в щурів, яким відтворювали МС та вводили JSH-23 та метформіну гідрохлорид, зменшення вмісту глюкози в сироватці крові через 60 хв після введення 0,2 МО інсуліну в 2,38 разу ($p < 0,001$) та 2,03 разу ($p < 0,001$) відповідно перевищує результат серії з моделюванням МС, що підтверджує суттєве покращання чутливості тканин до інсуліну.

Уведення JSH-23 і метформіну гідрохлориду за умов відтворення МС зменшує в сироватці крові концентрацію ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (на 26,9 %, $p < 0,01$, та 17,7 %, $p < 0,02$) та триацилгліцеролів (на 53,7 %, $p < 0,01$, та 46,9 %, $p < 0,01$), знижує концентрацію ТБК-активних сполук (на 26,3 %, $p < 0,001$, та 23,7 %, $p < 0,01$) та її приріст за час інкубації в прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині (на 30,8 %, $p < 0,01$, та 30,8 %, $p < 0,01$), але суттєво не впливає на активність супероксиддисмутази та каталази.

Застосування JSH-23 і метформіну гідрохлориду за умов експерименту збільшує протромбіновий час (на 30,0 %, $p < 0,05$, та 30,7 %, $p < 0,001$), активований парціальний тромбoplastиновий час (на 23,8 %, $p < 0,02$, та 17,4 %, $p < 0,05$). Уведення JSH-23 на відміну від метформіну гідрохлориду також підвищує тромбіновий час (на 29,0 %, $p < 0,02$) та зменшує час лізису еуглобулінової фракції (на 11,4 %, $p < 0,05$).

Таким чином, застосування JSH-23 і метформіну гідрохлориду за умов відтворення МС обмежує гіперглікемію, підвищує чутливість тканин до інсуліну, знижує прояви дисліппротеїнемії та гіпертріацилгліцеролемії, обмежує пероксидне окиснення ліпідів, підвищує антиоксидантний потенціал.

Ключові слова: метаболічний синдром, інгібітори ядерного фактора κ B, JSH-23, метформіну гідрохлорид

В. В. Талаш, В. А. Костенко

Влияние ингибиторов активации ядерного фактора κ B на метаболизм и гемокоагуляцию при воспроизведении метаболического синдрома

В эксперименте на 40 белых крысах исследовано влияние ингибиторов активации ядерного фактора κ B (NF- κ B), действие которых реализуется с участием различных механизмов – посредством нарушения процесса ядерной транслокации этого фактора (JSH-23, 4-метил-N-(3-фенилпропил)бензол-1,2-диамин) и путем подавления фосфорилирования І κ B-киназы и деградации І κ B α (метформина гидрохлорид) – на показатели углеводного и липидного обмена, свободнорадикальных процессов, гемокоагуляции в условиях воспроизведения метаболического синдрома (МС).

Введение JSH-23 (в дозе 1 мг/кг массы животного, 2 раза в 1 неделю) и метформина гидрохлорида (в дозе 200 мг/кг, через 1 день) в течение моделирования МС уменьшает концентрацию глюкозы в сыворотке крови на 17,8 % ($p < 0,05$) и 13,3 % ($p < 0,02$) соответственно. По данным подкожного инсулинового теста у крыс, которым воспроизводили МС и вводили JSH-23 и метформина гидрохлорид, убыль содержания глюкозы в сыворотке крови через 60 мин после введения 0,2 МЕ инсулина в 2,38 раза ($p < 0,001$) и 2,03 раза ($p < 0,001$) соответственно превышает результат серии с моделированием МС, что подтверждает существенное улучшение чувствительности тканей к инсулину.

Применение JSH-23 и метформина гидрохлорида при моделировании МС уменьшает в сыворотке крови крыс концентрацию липопротеинов низкой и очень низкой плотности (на 26,9 %, $p < 0,01$, и 17,7 %, $p < 0,02$) и триацилглицеролов (на 53,7 %, $p < 0,01$, и 46,9 %, $p < 0,01$), снижает концентрацию ТБК-активных соединений (на 26,3 %, $p < 0,001$, и 23,7 %, $p < 0,01$) и её прирост за время инкубации в прооксидантном ферроаскорбатном буферном растворе (на 30,8 %, $p < 0,01$, и 30,8 %, $p < 0,01$), но существенно не влияет на активность супероксиддисмутазы и каталазы.

Введение JSH-23 и метформина гидрохлорида в условиях эксперимента увеличивает протромбиновое время (на 30,0 %, $p < 0,05$, и 30,7 %, $p < 0,001$), активированное парциальное тромбопластиновое время (на 23,8 %, $p < 0,02$, и 17,4 %, $p < 0,05$). Введение JSH-23 в отличие от метформина гидрохлорида также увеличивает тромбиновое время (на 29,0 %, $p < 0,02$) и уменьшает время лизиса эуглобулиновой фракции (на 11,4 %, $p < 0,05$).

Таким образом, назначение JSH-23 и метформина гидрохлорида в условиях моделирования МС ограничивает гипергликемию, повышает чувствительность тканей к инсулину, снижает проявления дислипидопроteinемии и гипертриацилглицеролемии, снижает в крови концентрацию вторичных продуктов перекисидного окисления липидов, повышает антиоксидантный потенциал.

Ключевые слова: метаболический синдром, ингибиторы ядерного фактора κB , JSH-23, метформина гидрохлорид

V. V. Talash, V. A. Kostenko

Effect of inhibitors of nuclear factor κB activation upon metabolism and hemocoagulation under modeled metabolic syndrome

This experiment carried on 40 white rats was aimed to investigate the effect of inhibitors of nuclear factor κB (NF- κB) activation, which action is realized by different mechanisms, and namely, by disrupting the nuclear translocation of this factor (JSH-23, (4-methyl-N-(3-phenylpropyl)benzene-1,2-diamine) and by inhibiting phosphorylation of I κ B-kinase and degradation of I κ B α (metformin hydrochloride), that provide the effect on the state of carbohydrate and lipid metabolism, free radical processes, and hemocoagulation under modeled metabolic syndrome (MS).

Administration of JSH-23 (in a dose of 1 mg/kg of body weight, 2 times a week) and metformin hydrochloride (in a dose of 200 mg/kg of body weight in a day) during the period MC being modeled reduces the blood glucose concentration by 17,8 % ($p < 0,05$) and 13,3 % ($p < 0,02$). According to subcutaneous insulin test in rats, which were subjected to MS modeling and were injected JSH-23 and metformin hydrochloride, the decrease in the blood glucose concentration in 60 min following the administration of 0,2 IU of insulin exceeds the result of a series with modeled MS respectively in 2,38 times ($p < 0,001$) and 2.03 times ($p < 0,001$), confirming the significant improvement in tissue sensitivity to insulin.

Administration of JSH-23 and metformin hydrochloride during MS modeling reduces serum concentrations of LDL and very low density lipoproteins (by 26,9 %, $p < 0,01$, and by 17,7 %, $p < 0,02$), and triacylglycerols (by 53,7 %, $p < 0,01$ and by 46,9 %, $p < 0,01$), decreases the concentration of TBA-active compounds (by 26,3 %, $p < 0,001$, and by 23,7 %, $p < 0,01$) and its increase during incubation in prooxidant ferro-ascorbate buffer solution (by 30,8 %, $p < 0,01$, and by 30,8 %, $p < 0,01$), but does not significantly affect the activity of superoxide dismutase and catalase.

Administration of JSH-23 and metformin hydrochloride on experimental conditions accelerates prothrombin time (by 30,0 %, $p < 0,05$, and by 30,7 %, $p < 0,001$), activated partial thromboplastin time (by 23,8 %, $p < 0,02$, and by 17,4 %, $p < 0,05$). In addition, the introduction of JSH-23 (as opposed to metformin hydrochloride) also extends thrombin time (by 29,0 %, $p < 0,02$) and limits time of lysis of euglobulin fraction (by 11,4 %, $p < 0,05$).

Thus, the administration of JSH-23 and metformin hydrochloride under modeled MS limits hyperglycemia, increases tissue sensitivity to insulin, reduces signs of dyslipoproteinemia and hypertriacylglycerolemia, lowers blood concentration of lipid peroxidation by-products, enhances antioxidant capacity.

Key words: metabolic syndrome, inhibitors of nuclear factor κB , JSH-23, metformin hydrochloride

Надійшла: 27.02.2015 р.

Контактна особа: Талаш Вікторія Володимирівна, аспірант, кафедра патофізіології, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», буд. 23, вул. Шевченка, м. Полтава, 36101.
Тел.: + 38 0 53 227 44 11. Електронна пошта: talash21@mail.ru

О. П. Пахольчук

Обґрунтування оптимальної схеми застосування емолієнта для лікування шкірних проявів алергії в дітей

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: діти, алергія, емолієнти, трансепідермальна втрата рідини

Упродовж довгого часу ведуться пошуки ефективного лікування та профілактики шкірних проявів алергії в дітей. Дослідження останніх років дозволили отримати переконливі дані про значення спроможності шкірного бар'єра в розвитку та перебігу реакцій гіперчутливості [1, 2]. Як наслідок з'явилися припущення про можливу орієнтацію терапії проявів алергії на шкірі, у першу чергу, на зміну стану рогового шару.

Епідермальний бар'єр відіграє важливу роль у захисті організму від інфекцій та інших екзогенних факторів, знижує трансепідермальну втрату рідини та бере участь у імунних процесах. Як генетичний фактор, що призводить до дисфункції епідермісу та тісно пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку atopічного дерматиту, останнім часом розглядають мутацію гена, який кодує епідермальний структурний білок – філагрин (FLG) [1–4]. Хоча в подальшому не в усіх пацієнтів з atopічним дерматитом була виявлена мутація філагрину, встановлено, що atopічний дерматит частково ініціюється дефектами бар'єрної функції шкіри (генетично зумовленими та/або набутими). Існує свідчення того, що продукти деградації філагрину в фізіологічній концентрації пригнічують ріст *S. aureus*, що попереджає розвиток ускладнень при реакціях гіперчутливості в шкірі.

Дефекти FLG – важливий фактор ризику для кожного кроку atopічного маршу: atopічного дерматиту, алергічної сенситизації, бронхіальної астми та риніту [3]. Враховуючи той факт, що

харчова алергія – перший крок atopічного маршу і передуює розвитку atopічного дерматиту та інших хронічних алергічних захворювань, правильна організація її лікування попередить подальшу сенситизацію. Таким чином, стає зрозумілим, що зовнішня терапія з використанням топічних зволожуючих засобів дозволить попередити або розірвати порочне коло запалення в шкірі, яке супроводжується втратою рідини, та відновити шари бар'єра.

Існуючі вітчизняні протоколи лікування atopічного дерматиту для зовнішнього застосування рекомендують зволожуючі креми – емолієнти. Загальноприйнята частота використання – 1–2 рази на 1 день. У той самий час у міжнародних рекомендаціях робиться акцент на необхідності нанесення емолієнтів за вимогою на всіх етапах лікування. Національний центр здоров'я матері та дитини Великої Британії згідно з принципами доказової медицини радить використовувати непарфумовані зволожуючі індиферентні креми щоденно у великій кількості (до 250–500 г/тиждень). Серед актуальних питань виділена проблема вибору емолієнтів більш економічно та клінічно ефективних, а також вивчення їхнього впливу на кількість та тяжкість загострень atopічного дерматиту. Доказова база з даного питання визнана недостатньою [5].

На практиці ставлення до емолієнтів другорядне та скептичне, їм приділяється набагато менше уваги, ніж «медикаментозному» лікуванню. Враховуючи результати власних спостережень, базуючись на останніх уявленнях про патогенез atopічного маршу, нами були проведені дослідження з модифікації схем використання емолієнтів.

Проміжні результати дозволили отримати патент на корисну модель – спосіб лікування atopічного дерматиту в дітей. Запатентовані схеми включали використання емолієнтів 5–6 разів на день на уражену ділянку шкіри [6].

Мета дослідження – обґрунтувати оптимальну частоту застосування емолієнта для лікування шкірних проявів харчової алергії в дітей.

Матеріали та методи. Роботу виконано на кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України. Дослідження було затверджене локальною комісією з питань біомедичної етики та проведено відповідно до Етичного Кодексу Всесвітньої Медичної асоціації (Хельсинська декларація), учасники були ознайомлені з протоколом та дали інформовану згоду на участь. У дослідженні брали участь 60 дітей у віці від 1 місяці до 5 років з гострими клінічними проявами алергії на шкірі, пов'язаними з вживанням їжі. Факт харчової алергії реєструвався зі слів батьків та за даними первинної медичної документації.

Усім хворим було призначено елімінаційну дієту. Дітей випадковим вибором було розподілено на 5 груп по 12 осіб у кожній. До 1 групи (група порівняння) ввійшли 12 дітей на стандартній терапії (дієта, емолієнт 1–2 рази на 1 день, пероральні антигістамінні препарати II покоління). Пацієнти 2–5 груп також знаходилися на дієті та отримували емолієнт 2, 4, 6 та 8 разів на 1 день відповідно. Як емолієнт застосовували нефторований індиферентний зволожуючий крем на основі рідкого парафіну (виробник Стифель Лабораторіс Інк., Ірландія) наступного складу: вода, рідкий парафін, білий м'який парафін, гліцерин, цетиариловий спирт, PEG-20 стеарат, полівінілпірролідон (ПВП), бензиловий спирт, калію сорбат, лимонна кислота. Крем не містить парабенів, сульфатів, барвників та ароматизаторів, має фізіологічний для шкіри рівень pH-5,5, завдяки чому він добре підходить для догляду за чутливою шкірою малюків з першого місяця життя та дорослих. Тривалість лікування складала 10 днів.

Ефективність терапії оцінювали за інтегральними показниками – рівнем трансепідермальної втрати рідини (ТЕВР) та суб'єктивним відчуттям свербіжів на 3, 5 та 10 добу лікування порівняно з вихідними даними. Вимірювання вологості шкіри проводили за допомогою портативного пристрою (Queentone, Франція) у місці висипу та на непошкодженій ділянці. Зуд оцінювали за 10-бальною шкалою зі слів батьків. Позитивний ефект терапії оцінювали за підвищенням вологості шкіри – зниженням ТЕВР не менше ніж на 50 % від вихідного рівня (або по досягненню 40 %, що більше). Це свідчило про перехід важкого ступеня ТЕВР у легкий, або зникнення таких симптомів, як сухість, лущення. Ефект – результативну ознаку враховували в альтернативній формі (1 – наявність ефекту, 0 – відсутність ефекту).

Обробку результатів проводили за допомогою пакета програми «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США, №AXXR712D833214FAN5). Усі основні клінічні та лабораторні показники заносили в комп'ютерні бази даних. Нормальність розподілу параметрів визначали за тестом Шапіро-Уїлка. За ненормального розподілу ознаки описову статистику подавали у вигляді медіани та міжквартильного розмаху – Ме (Q25–Q75). Якісні показники надано у вигляді абсолютної та відносної кількості. Для оцінки розходжень категоріальних варіабельностей використовували хі-квадрат тест, точний метод Фішера. Якщо параметр мав ненормальний розподіл, порівняння проводили за тестом Манна-Уїтні. Методом ANOVA Краскела-Уолліса перевіряли гіпотезу про відсутність відмінностей трьох та більше непов'язаних груп. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. До призначення лікування методом ANOVA Краскела-Уолліса була перевірена гіпотеза щодо відсутності відмінностей між групами хворих. Діти не відрізнялися ні за ступенем ТЕВР, ані свербіжів ($p > 0,05$).

Рівень вологості ушкоджених ділянок шкіри в пацієнтів з проявами алергії та за умов застосування різних схем лікування

Група дітей	Рівень вологості, %			
	вихідні дані	3 доба	5 доба	10 доба
Дієта + емолієнт 1–2 рази/день + антигістамінні (n = 12)	21,5 [19; 28]	23 [19,5; 29]	33,5 [27,5; 42,5]	33,5 [27,5; 42,5]
Дієта + емолієнт 1–2 рази/день (n = 12)	21,5 [18,5; 31,5]	23,5 [19,5; 34,5]	38,5 [35; 44]	38,5 [35; 44]
Дієта + емолієнт 4 рази/день (n = 12)	25,5 [18,5; 31,5]	36,5 [28,5; 38,5]*	37,5 [33,5; 41,5]	39 [36; 44]
Дієта + емолієнт 6 разів/день (n = 12)	24 [19,5; 27,5]	38,5 [35; 45]*	41 [38,5; 45]	44 [37; 46]
Дієта + емолієнт 8 разів/день (n = 12)	23,5 [18,5; 31,5]	36,5 [32,5; 46,5]*	39 [34; 46,5]	44 [39; 46]*

Примітка. * $p \leq 0,05$ відносно 1 та 2 групи з частотою застосування емолієнта 1–2 рази/день;
n – кількість пацієнтів у групі.

На першому етапі дослідження було виявлено частоту застосування емолієнта, за якої відбувався різкий перехід вказаних ефектів від 0 до 1. Клінічна ефективність стандартної терапії у групі порівняння, яку оцінювали за ступенем вологості шкіри, на 5 добу склала 25 % (3 позитивних з 12), у той час як у 2–5 групах ефективність сягала майже 50 %.

Як видно з таблиці, з урахуванням тільки наявності результативної ознаки, ефективна частота застосування емолієнта знаходиться в діапазоні 4–8 разів на 1 день. При цьому ефект лікування помітний уже впродовж перших днів. На перший погляд, особи підгрупи, які отримували емолієнти 4 і більше разів на 1 день, мали статистично значиму різницю порівняно із дітьми, яким наносили крем 1–2 рази на 1 день. Проте в подальшому лише застосування 6 і більше разів на 1 день давало можливість майже повністю (n = 10, 83 %) нормалізувати рівень вологості шкіри (понад 40 %). У той час, як у інших груп пацієнтів, не дивлячись на позитивну тенденцію, повного відновлення бар'єра не відбувалося (у 41,6 % за 4-разового та в 50 % за 6-разового нанесення). Ці дані перекликаються з роботами інших авторів, які на дорослих пацієнтах з атопічним дерматитом показали ефективність курсу тривалістю 7 та 28 днів [7].

У жодного з пацієнтів побічної дії зволожуючого крему виявлено не було. Призначене лікування однаково впливало на наявність свербіж (різниця між групами недостовірна, $p > 0,05$) незалежно від призначення антигістамінних препаратів. Однак ступінь вираженості свербіж зменшувався при збільшенні рівня вологості шкіри. Даний факт свідчить про ймовірні механізми виникнення цього симптому та дозволяє припустити, що свербіж пов'язаний не з рівнем гістаміну, а з сухістю шкіри. Дослідження вмісту продуктів деградації філагрину залежно від виду емолієнта дозволить визначити механізми впливу зволожуючих кремів на перебіг запалення шкіри.

Висновки

Індиферентний зволожуючий крем дозволяє відновити шкірний бар'єр у дітей з проявами харчової алергії на шкірі вже на 10 добу лікування. Емолієнти доцільно призначати всім дітям зі шкірними проявами алергії 6–8 разів на 1 день (приблизно 1 нанесення кожні 2–3 год) мінімально впродовж 3 днів, оптимально – не менше 10 днів підряд. 6–8-разове на 1 день застосування емолієнта давало можливість майже повністю (до 83 %) нормалізувати рівень вологості шкіри. Першу оцінку їхньої ефективності оптимально проводити на 3 добу лікування.

1. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis / M. J. Cork, S. G. Danby, Y. Vasilopoulos [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2009. – № 129. – P. 1892–908.
2. Роль філаггрина в алергології дитячого віку / А. П. Волосовець, С. П. Кривопустов, Е. В. Павлик // Здоров'я ребенка : научно-практичний журнал. – 2013. – № 2. – С. 156–161.
3. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma / I. Marenholz, T. Kersch, A. Bauerfeind [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2009. – № 123. – P. 911–916.
4. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children / S. Weidinger, M. O'Sullivan, T. Illig [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – № 121. – P. 1203–9.
5. Як вирішують проблему atopічного дерматиту у дітей Великої Британії? / А. І. Кожемяка, В. А. Клименко, В. В. Клименко // Здоров'я України. – 2008. – № 18/1. – С. 15–17.
6. Патент України на корисну модель № 83625 Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей / Недельська С. М., Пахольчук О. П., Бессікало Т. Г. // 25.09.2013, Бюл. № 18.
7. A randomized, investigator-blinded efficacy assessment study of stand-alone emollient use in mild to moderately severe atopic dermatitis flares / I. Angelova-Fischer, G. Neufang, K. Jung, [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2014. – № 28, Suppl 3. – P. 9–15.

О. П. Пахольчук

Обґрунтування оптимальної схеми застосування емолієнта для лікування шкірних проявів алергії в дітей

Мета дослідження – обґрунтувати оптимальну частоту застосування емолієнта для лікування шкірних проявів харчової алергії в дітей.

У дослідження включили 60 дітей віком від 1 місяця до 5 років з гострими клінічними проявами алергії на шкірі, пов'язаними із вживанням їжі. Пацієнтів було розподілено на 5 рівних груп ($n = 12$) залежно від схеми лікування та частоти застосування емолієнта. Діти лише першої групи отримували антигістамінні препарати. Усім дітям наносили нефторований індиферентний зволожуючий крем на основі рідкого парафіну (виробник Стифель Лабораторіс Інк., Ірландія).

Встановлено, що в дітей, яким наносили емолієнт 6–8 разів на 1 день, відмічалось майже повне (від 41 до 83 %) відновлення вологості шкіри. Призначення лікування однаково впливало на наявність свербіжів (різниця між групами недостовірна, $p > 0,05$) незалежно від призначення антигістамінних препаратів.

Аналіз отриманих результатів свідчить, що емолієнти доцільно призначати всім дітям зі шкірними проявами алергії 6–8 разів на 1 день (приблизно 1 нанесення кожні 2–3 год) мінімально впродовж 3 днів, оптимально – не менше 10 днів поспіль. 6–8-разове на день застосування емолієнта призвело до значної нормалізації рівня вологості шкіри (до 83 %). Першу оцінку їхньої ефективності оптимально проводити на 3 добу лікування.

Ключові слова: діти, алергія, емолієнти, трансепідермальна втрата рідини

О. П. Пахольчук

Обоснование оптимальной схемы применения эмолиента для лечения кожных проявлений аллергии у детей

Цель исследования – обосновать оптимальную частоту применения эмолиента для лечения кожных проявлений пищевой аллергии у детей

В исследование было включено 60 детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет с острыми проявлениями пищевой аллергии на коже. Пациенты были распределены на 5 равных групп ($n = 12$) в зависимости от схемы лечения и частоты нанесения крема. Дети только первой группы дополнительно получали антигистаминные препараты. Всем детям наносили индифферентный нефторированный увлажняющий крем на основе жидкого парафина (производитель Стифель Лабораториз Инк., Ирландия).

Установлено, что у детей, которым наносили эмолиент 6–8 раз в 1 день, отмечалось практически полное (от 41 до 83 %) восстановление влажности кожи. Назначенное лечение одинаково влияло на наличие зуда (различия между группами не достоверны, $p > 0,05$) независимо от назначения антигистаминных препаратов.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что эмолиенты следует назначать всем детям с кожными проявлениями аллергии 6–8 раз/день (1 нанесение каждые 2–3 ч) минимально в течение 3 дней, оптимально – не меньше 10 дней подряд. 6–8-разовое в 1 день нанесение крема способствовало почти полной нормализации уровня влажности кожи (до 83 %). Первую оценку эффективности лечения следует проводить на 3 день терапии.

Ключевые слова: дети, аллергия, эмолиенты, трансэпидермальная потеря жидкости

O. P. Pakholchuk

Substantiation of the application of emollient optimal scheme for skin allergy symptom's treatment in children

The aim of research was to substantiate the optimal frequency of use emollient for food allergy skin symptoms treatment in children.

60 children with food allergy skin symptoms aged from 1 month to 5 years were included in the trial. Patients were divided into 5 groups (n = 12) depending on the treatment and emollient use frequency. Children from the 1st group were additionally prescribed antihistamine drugs. Indifferent emollient cream based on the liquid paraffin was applied on the skin in all patient, but frequency per day was different in the groups (Stifel Laboratories Inc., Ireland).

It was established that children who were treated with 6–8 times usage of the emollient had almost full skin humidity recover (from 41 to 83%). The intensity of itching was not dependent from the antihistamine drugs prescription.

Analysis of data obtained showed that emollient should be used 6–8 times per day to all children with food allergy skin symptoms for a minimum 3 days; optimum is at least 10 days. 6–8 times emollient applications per day had almost full skin humidity recover (from 41 % to 83 %). Treatment effectiveness can be judged on the 3rd day from the start.

Key words: children, emollients, transepidermal water lost

Надійшла: 14.01.2015 р.

Контактна особа: Пахольчук Ольга Петрівна, доцент, кафедра факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, буд. 26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035. Тел.: +38 0 66 793 54 81.

Н. В. Добреля, Л. В. Бойцова, І. В. Данова

Правова база для проведення етичної експертизи доклінічних досліджень лікарських засобів з використанням лабораторних тварин

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: біоетика, лабораторні тварини, наукові дослідження

Незважаючи на бурхливий розвиток альтернативних методів, дослідни з використанням тварин є надійним підґрунтям для вивчення безпечності та ефективності лікарських засобів. Такі дослідження регулюються комплексом нормативно-правових актів, що мають гарантувати дотримання принципів гуманності та раціонального використання тварин.

В історії людства перші задокументовані норми щодо захисту тварин були введені ще імператором Ашокою (304 до н. е. – 232 до н. е.). Він заборонив ритуальне принесення тварин у жертву, полювання заради задоволення та безцільне випалювання лісів. За його царювання був складений перелік тварин, що охороняються, та налагоджено виробництво та експорт засобів для ветеринарії [1]. Іншим цікавим прикладом примусового впровадження законів про захист тварин було володарювання «собачого сьогуну» – Токугава Цунаесі (1646–1709). Він видав указ про захист прав тварин, заборонивши під страхом смертної кари вбивати собак, кішок і загнаних коней. Продаж риби на ринках було заборонено. Винних у вбивстві тварин карали вигнанням, тривалим тюремним ув'язненням або смертю. У столиці Едо було побудовано мережу притулків для собак, а «собачий» раціон був більшим, ніж порція їжі для селян [2].

У Європі перші законодавчі акти, що захищають тварин від жорстокості, з'явилися на початку XIX століття. Перший закон був прийнятий у Великобританії в 1822 році за сприяння члена англійського парламенту Річарда

Мартіна та лорда-канцлера Томаса Ерскіна, які домоглися прийняття закону «Про поводження з кіньми і великою рогатою худобою». Порушника чекав грошовий штраф (до 5 фунтів стерлінгів) або двомісячне тюремне ув'язнення за побиття, поганий догляд або жорстоке поводження з худобою. До відповідальності міг бути притягнутий будь-який громадянин [3]. Незабаром законодавство із захисту тварин було прийнято в інших європейських країнах.

Одним з найцікавіших документів, що характеризує ставлення до тварин наших сучасників, стала Всесвітня декларація прав тварин (Universal Declaration of Animal Rights), прийнята Міжнародною Лігою Прав Тварин 23 вересня 1977 року в Лондоні. Її текст був переглянутий та оприлюднений у 1989 році [4, 5]. У преамбулі зазначено, що всі живі істоти мають спільне походження та вирізнялися в ході еволюції видів. Усім живим істотам притаманні свої природні права, будь-яка тварина, що має нервову систему, має особливі права, неповага до яких або ігнорування яких мають негативні наслідки для природи. Співіснування видів передбачає визнання людством права на життя інших видів живих істот, повага людини до тварин є невід'ємною від поваги людини людиною. Згідно з цією декларацією, тварини мають рівні права в межах природної рівноваги. Вони не повинні піддаватися поганому поводженню чи жорстоким діям. Якщо є необхідність умертвити тварину, це має відбуватися миттєво, безболісно й не завдавати жодного попереднього психологічного або фізичного страждання. Будь-який акт, що призводить до невинуватеної загибелі тварини, і будь-яке рішення, що веде

до такого акту, є злочинами проти життя. Дикі тварини мають право жити та розмножуватися на волі, у власному природному середовищі. Будь-яка тварина, що знаходиться в залежності від людини, має право на належні догляд і турботу. Усі форми розведення й використання тварин необхідно здійснювати з урахуванням особливостей фізіології та природної поведінки, властивих виду. Певний юридичний статус тварин повинен бути визнаний законом. У Декларації відмічено, що експерименти на тваринах, які викликають їхні фізичні або психічні страждання, порушують права тварин.

До документів, що діють на міжнародному рівні, належать Міжнародні рекомендації з проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин, затверджені Всесвітньою організацією охорони здоров'я в 1984 році [6], Європейська конвенція щодо захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою [7], Директива № 2010/63/ЄС про захист тварин, що використовуються з науковою метою [8], законодавчі акти багатьох країн, як то USA Federal Animal Welfare Act [9] або Правила розведення тварин та їх використання в експериментах Індії [10]. Усі ці документи визначають правила проведення експериментів з використанням тварин, встановлюють найнеобхідніші стандарти щодо умов утримання та використання лабораторних тварин, моніторингу експериментів, а також кваліфікації персоналу, що працює з тваринами, урахування ризиків щодо здоров'я людей, тварин та захисту навколишнього середовища. Зміст цих законів відповідає принципу трьох «R», який був сформульований Расселом і Берчем у 1959 році [11]. Оскільки сучасна наука не в змозі повністю відмовитись від досліджень з використанням тварин, необхідно прагнути до зменшення кількості тварин в експерименті («reduction»), покращання умов утримання та використання («refinement»), надання переваги тваринам, що знаходяться на нижчому щаблі еволюційного розвитку або

альтернативним об'єктам і методам («replacement»).

Гарантією відповідності вітчизняних наукових досліджень принципам гуманності та раціонального використання тварин має стати виконання відповідних нормативно-правових актів.

У СРСР першим документом, що регламентував використання тварин в експериментах, був наказ МОЗ СРСР від 12 серпня 1977 року № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» [12].

У сучасній Україні діє комплекс законодавчих актів, що складаються з міжнародних договорів, підписаних та ратифікованих нашою країною, Конституції та Законів України, підзаконних нормативно-правових актів.

Попри те, що Україна приєдналась або ратифікувала ряд важливих міжнародних документів у галузі захисту тварин, багато питань у цій сфері залишаються відкритими. Європейська конвенція щодо захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою від 18 березня 1986 року [13], Україною підписана, але, на жаль, досі не ратифікована.

Одним з перших документів, що був прийнятий в Україні в цій сфері, є «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах», схвалені Першим національним конгресом з біоетики (20 вересня 2001 р., м. Київ) [14]. Більшість положень цих принципів щодо виваженого зменшення кількості тварин в експериментах, мінімізації болю, стресу, страждань, удосконалення методик, за якими проводять дослідження, вживання знеболюючих засобів при проведенні хірургічних процедур, науково обґрунтованих норм утримання тварин, здійснення евтаназії до настання больового синдрому співпадають з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких або інших наукових цілей.

У 2006 році був прийнятий Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [15].

Закон адаптував найголовніші положення міжнародних документів щодо гуманного поводження з тваринами до вітчизняного законодавства та став значним досягненням суспільства в сфері забезпечення належного поводження з представниками тваринного світу. Закон пройшов кілька редакцій, згідно з якими змінився й текст статті № 26 (Правила поводження з тваринами, що використовуються в наукових експериментах, тестуванні, навчальному процесі, виробництві біологічних препаратів). У цій статті рекомендується надавати перевагу валідованим альтернативним методам, перелік яких має бути затверджений центральним органом виконавчої влади. Також стаття містить вимоги щодо акредитації установ, у яких відбуваються дослідження, рівня підготовки персоналу, що працює з тваринами, знеболювання при проведенні експериментів, повторного використання тварин, евтаназії за допомогою анестетиків. Важливим моментом є можливість зміни практичної роботи для студентів, якщо виконання процедур, що призводять до смерті або травмування тварин суперечить їхнім моральним або релігійним принципам. Хірургічне втручання або інші травмуючі дії не повинні проводитись у присутності осіб шкільного віку.

Останніми роками в Україні була розроблена та прийнята значна кількість підзаконних нормативних актів щодо захисту тварин від жорстокого поводження та експертизи досліджень з позицій етики. Саме ці акти визначають конкретні дії для реалізації декларативних положень основних законів. Таким документом при плануванні та проведенні доклінічного дослідження лікарських засобів є Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів [16]. У розділах II (Загальні принципи проведення доклінічного вивчення) та V (Проведення доклінічного вивчення) викладена вимога дотримання принципів біоетики та оцінки етичних і морально-правових аспектів дослідження. Вимогу надати посилання на інформацію щодо дотри-

мання гуманного поводження з піддослідними тваринами, у разі необхідності їх використання, включено до структури звіту про доклінічне вивчення лікарського засобу.

Ще одним документом, що являється прикладом адаптації міжнародних документів до умов і можливостей українського суспільства та втілює ідеї етики при доклінічному вивченні лікарських засобів, є настанова «Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробовувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів» [17].

Більш детально вимоги щодо умов проведення наукових експериментів, біологічного тестування та навчального процесу з використанням тварин викладено в документі «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [18]. Основні положення цього документа співпадають з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей, та містять узагальнені вимоги щодо дослідницького центру, персоналу, умов утримання тварин, моніторингу виконання експериментів.

Важливим кроком у дотриманні етичних норм щодо експериментальних тварин є прийняття Департаментом атестації кадрів (на той час Вища атестаційна комісія України) положення про обов'язкову біоетичну експертизу дисертаційних робіт, які виконуються в галузях медицини, біології та ветеринарної медицини [19].

Значну роль у розробці системи документів, що забезпечують урахування етичних та морально-правових принципів при проведенні досліджень з використанням тварин, має Положення про Комітет з питань етики (біоетики) [20]. Згідно з цим документом, на Комітет з питань етики при Міністерстві освіти і науки України покладена відповідальність за напрацювання методичних рекомендацій щодо діяльності локальних комітетів, розроблення типових документів, необхідних у діяльності комітетів та для надання дозволів на роботу з тваринами науковим закла-

дам. Більш докладно робота комітету з етики, що проводить експертизу біомедичних досліджень з використанням тварин розглядається у відповідних методичних рекомендаціях [21].

Таким чином, наявні документи можуть бути основою для подальшого формування вітчизняної нормативно-правової бази та вироблення відповідної регуляторної політики в сфері використання тварин у наукових дослідках на основі принципів гуманності.

Відмова від використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях є завданням на майбутнє. Запорукою гуманного ставлення до тварин при проведенні біомедичних досліджень є виконання норм права при проведенні експериментів. Законодавча

вимога щодо реалізації принципів виваженого зниження кількості тварин в експерименті, покращання якості тварин та методик проведення досліджень, заміни на альтернативні об'єкти та методи, мінімізації болю, стресу, страждань, завданих тваринам, удосконалення технології проведення експерименту, вживання знеболюючих засобів при проведенні хірургічних процедур, прийняття науково обґрунтованих норм харчування та умов утримання, точної оцінки фізіологічного стану тварин під час експерименту, здійснення евтаназії до моменту розвитку больового синдрому має стати ознакою сучасної держави та запорукою визнання результатів вітчизняних наукових досліджень світовою спільнотою.

1. Антонова К. А. История Индии / Антонова К. А., Бонгард-Левин Г. М., Котовский Г. Г. – М. : Мысль, 1973. – 558 с.
2. Bodart-Bailey B. M. The Dog Shogun: The Personality And Policies of Tokugawa Tsunayoshi / B. M. Bodart-Bailey. – Honolulu : University of Hawaii Press, 2006. – 380 p.
3. Farrell St. Richard Martin 'Humanity Dick' (1754–1834) / Stephen Farrell. – History Today. – 2004 – V. 54, № 6. – p. 60.
4. Борейко В. Е. Прорыв в экологическую этику / В. Е. Борейко. – К. : КЭКЦ, 2013. – 168 с.
5. Апихтіна О. Л. Правові аспекти при роботі з експериментальними тваринами / О. Л. Апихтіна // Сьогодення і біоетика: [ред. колегія: Ю. І. Кундієв (віпд. ред.) та ін.]. – К. : ВД «Авіцена», 2011. – ISBN 978-966-2144-26-0. – С. 244–250.
6. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных // Хроника ВОЗ. – 1985. – Т. 39, № 3. – С. 3–9.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
8. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official Journal of the European Communities. – 2010. – L 276. – P. 33–79.
9. US Federal Animal Welfare Act / P.L. 89–544, 1966.: United States Department of Agriculture, National Agricultural library. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://awic.nal.usda.gov/government-and-professional-resources/federal-laws/animal-welfare-act>.
10. The Breeding of and Experiments on Animals (Control and Supervision). Rules of Ministry of social justice and empowerment notification, New Delhi, 1998. – Електронний ресурс. – Available from: <http://envfor.nic.in/legis/awbi/awbi10.pdf>.
11. Russell W. M. S., Burch R. L. The principles of humane experimental technique. London: Methuen & Co. Ltd. 1959. [Reissued: 1992, Universities Federation for Animal Welfare, Herts, England.] – Електронний ресурс. – Режим доступу: http://altweb.jhsph.edu/publications/humane_exp/het-toc.htm.
12. О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных от 12.08.1977 г.: Приказ МЗ СССР. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://www.vita.org.ru/exper/order-peotrovsky.htm>.
13. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких або інших наукових цілей від 18.03.1986 р.: Верховна Рада України, офіційний веб-портал: Міжнародні документи (Рада Європи). – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/main?find=1&sp=i&user=c393&text=%F2%E2%E0%E8%ED&x=10&y=5>.
14. Резніков О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики / О. Г. Резніков // Ендокринологія – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
15. Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» / Відомості Верховної Ради України. – Офіц. вид. – 2006. – № 27. – С. 990, ст. 230. – (Бібліотека офіційних видань).
16. Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів / Офіційний вісник України. – Офіц. вид. – 2010 р. –

№ 4. – стор. 61. – (Нормативний документ Міністерства охорони здоров'я України. Наказ від 14.12.2009 № 944).

17. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробовувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів / Київ, 2014 р. – Офіц. вид. – № 4. – 47 с. – (Нормативний документ Міністерства охорони здоров'я України. Настанова СТ-Н МОЗУ 42 – 6.0:2014).
18. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах / Офіційний вісник України. – Офіц. вид. – 2012 р. – № 24. – С. 82. – (Нормативний документ Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України. Наказ від 01.03.2012 № 249).
19. Про внесення доповнень до переліків і форм документів, що використовуються при атестації наукових і науково-педагогічних працівників. Наказ Вищої атестаційної комісії від 31.03.2005 р. № 130 (з0422-05): Закони України: інформаційно-правовий портал [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: http://uazakon.com/documents/date_6t/pg_gcwxsf.htm.
20. Положення про Комітет з питань етики (біоетики) / (Нормативний документ Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України. Наказ від 19.11.2012 № 1287): Нормативно-правова база Міністерства освіти і науки України (офіційний веб-сайт) [Електронний ресурс] / Режим доступу до документу: <http://www.mon.gov.ua/ua/activity/63/64/normativno-pravova-baza/>.
21. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах (методичні рекомендації) / О. Г. Резніков, А. І. Соловйов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов // Вісник фармакології та фармацевції. – 2007. – № 7. – С. 47–61.

Н. В. Добреля, Л. В. Бойцова, І. В. Данова

Правова база для проведення етичної експертизи доклінічних досліджень лікарських засобів з використанням лабораторних тварин

Незважаючи на бурхливий розвиток альтернативних методів, досліди з використанням тварин є надійним підґрунтям для вивчення безпечності та ефективності лікарських засобів. Такі дослідження регулюються комплексом нормативно-правових актів, які мають гарантувати дотримання принципів гуманності та раціонального використання тварин.

Документи, що регламентують використання лабораторних тварин, діють на різному рівні. Попри те, що Україна приєдналась або ратифікувала низку важливих міжнародних документів у галузі захисту тварин, багато питань у цій сфері залишаються відкритими. На жаль, Європейська конвенція щодо захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою, Україною підписана, але досі не ратифікована.

У 2006 році було прийнято Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Закон адаптував найголовніші положення міжнародних документів щодо гуманного поводження з тваринами до вітчизняного законодавства та став значним досягненням суспільства в сфері забезпечення належного поводження з представниками тваринного світу.

Останніми роками в Україні була розроблена та прийнята значна кількість підзаконних нормативних актів щодо захисту тварин від жорстокого поводження та експертизи досліджень з позицій етики. До таких документів належать: Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів, Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробовувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів, Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах, Положення про Комітет з питань етики (біоетики).

Ключові слова: біоетика, лабораторні тварини, наукові дослідження

Н. В. Добреля, Л. В. Бойцова, И. В. Данова

Правовая база для проведения этической экспертизы доклинических исследований лекарственных средств с использованием лабораторных животных

Несмотря на бурное развитие альтернативных методов, опыты с использованием животных являются надежной основой для изучения безопасности и эффективности лекарственных средств. Такие исследования регулируются комплексом нормативно-правовых актов, которые должны гарантировать соблюдение принципов гуманности и рационального использования животных.

Документы, регламентирующие использование лабораторных животных, действуют на разном уровне. Несмотря на то, что Украина подписала или ратифицировала ряд важных международных документов в области защиты животных, многие вопросы в этой сфере остаются открытыми. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или других научных целях, Украиной подписана, но до сих пор не ратифицирована.

В 2006 году был принят Закон Украины № 3447-IV «О защите животных от жестокого обращения». Закон адаптировал главные положения международных документов по гуманному обращению с животными к отечественному законодательству и стал значительным достижением общества в сфере обеспечения надлежащего обращения с представителями животного мира. В последние годы в Украине было разработано и принято значительное количество подзаконных нормативных

актов по защите животных от жестокого обращения и экспертизы исследований с позиций этики. К таким документам относятся: Порядок проведения доклинического изучения лекарственных средств и экспертизы материалов доклинического изучения лекарственных средств, Доклинические исследования безопасности как основа клинических испытаний с участием человека и регистрации лекарственных средств, Порядок проведения научными учреждениями опытов, экспериментов на животных, Положение о Комитете по вопросам этики (биоэтики).

Ключевые слова: биоэтика, лабораторные животные, научные исследования

N. Dobrelia, L. Boytsova, I. Danova

The legal basis for realization of ethical assessment of preclinical drug investigations using laboratory animals

In spite of rapid development of the alternative methods, animal experiments are a reliable basis for study both of drug safety and drug effectiveness.

These studies are regulated by the complex of normative legal acts, which must ensure adherence to the principals of humaneness and of animals' rational use.

Documents, which regulate use of the laboratory animals, act at different levels. In spite of Ukraine undersigned and ratified a number of important international documents in sphere of animals' protection, – many issues in this sphere remained uncovered. As it is the «European convention on protection of vertebrate animals, which are used for experimental and for other scientific purposes», is signed by our country, but until now it is not ratified. In the year 2006 the Law of Ukraine № 3447-IV «On protection of animals from inhuman treatment» was adopted. The Law adapted the main regulations of the international documents on humane treatment of animals to the local legislation and became significant breakthrough of society in sphere of assuring of due treatment for the animal world representatives. In the recent years it was developed and adopted considerable number of subordinate legislation on protection of animals from inhuman treatment and on assessment of studies from the ethical side. Such documents include: «The order of carrying out of pre-clinical drugs' studies and of assessment of materials of pre-clinical drugs' studies»; «Preclinical studies of safety as basis for clinical trials with human participation and for drugs' registration»; «The order of carrying out of animal trails and experiments by scientific institutions»; «Regulations on ethical (bioethical) issues'» committee.

Key words: ethics, laboratory animals, scientific research

Надійшла: 13.02.2015 р.

Контактна особа: Добреля Наталія Володимирівна, науковий співробітник,
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Е. Потьє, м. Київ, 03680.
Тел.: +38 0 44 456 02 88. Електронна пошта: natalia_d@ukr.net

До ювілею професора, доктора медичних наук Стелли Борисівни Французової



17 квітня 2015 року – ювілейна дата в житті талановитого українського фармаколога – професора Стелли Борисівни Французової.

Стелла Борисівна випромінює доброту. Важко назвати іншу таку ж життєрадісну та великодушну людину! Стелла Борисівна завжди сповнена душевного тепла, життєлюбства, вміння робити світ навколо світлішим та радіснішим. Таких дивовижних жінок на світі мало. Це людина, що має світлий розум і добре чуйне серце. Вона ніколи не скупиться на добрі поради, здатна зрозуміти та розділити чужий біль, завжди готова допомогти як словом, так і ділом. Справжній професіонал своєї справи, Стелла Борисівна завжди готова дати потрібну раду. Ніколи не відступає перед труднощами, вміє знаходити правильні й оригінальні рішення. Талановитий учений, вона привертає увагу не тільки науковими публікаціями, але зачаровує виступами на захистах дисертацій, конференціях, зустрічах, дискусіях та інших публічних форумах. Вона незмінно уважна до молодих колег і є найгуманнішим з найсуворіших критиків дисертантів.

Безцінний науковий і життєвий досвід, велика життєва мудрість, безсумнівно, стають для молодих людей трампліном для стрибка в майбутнє. Стелла Борисівна дуже скромна людина, але саме з тим почуттям власної гідності, яке дозволяє з честю захищати свої переконання. Спілкування зі Стелою Борисівною завжди дарує нові ідеї, тепло дружньої участі та вносить легку нотку поезії в повсякденність.

Колеги та друзі щиро вітають Вас, вельмишановна Стелла Борисівно!

Бажаємо Вам завжди зберігати в серці молодість, нехай Ваш світ буде повний приємних турбот, хороших новин, оригінальних ідей та яскравих подій! Бажаємо Вам міцного здоров'я, довгих років життя та творчої наснаги і головне – бути в гармонії з собою і навколишнім життям!

ВГО «Асоціація фармакологів
України»,
ДУ «Інститут фармакології та
токсикології НАМН України»,
Редколегія журналу «Фармакологія
та лікарська токсикологія»

Французова Стелла Борисівна – учений-фармаколог (до ювілею)

Коли згадую своїх учнів, то приходять на думку відомий вираз: «Прогрес в науці можливий тільки тоді, коли учень своїми науковими досягненнями перевищує вчителя, а вчитель гордиться своїм учнем». Це щира правда, у цьому прогрес науки і, тим самим, людства. Ще один факт. Серед підготовлених мною 22 докторів та 46 кандидатів медичних наук не має жодного, за якого не переживав, успіхами якого не пишався, якого би «не молотив» за недостатню активність. Доцільно згадати також вислів лауреата Нобелівської премії С. К. Бергстрема, який сказав у 1982 році в Стокгольмі при врученні йому найавторитетнішої премії світу: «Немає більшого задоволення, як бачити успіх своїх учнів».

Серед моїх учнів більшість таких. Горжуся Стеллою Борисівною Французовою, доктором медичних наук, професором, академіком Української академії наук (УАН).

С. Б. Французова, моя перша докторантка, працювала спочатку в проблемній лабораторії при кафедрі фармакології під керівництвом академіка О. І. Черкеса, а потім більше ніж 30 років очолювала лабораторію патофізіології та експериментальної фармакології Центральної науково-дослідної лабораторії (ЦНДЛ) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Останніми роками – провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології (керівник академік НАН України О. О. Мойбенко) Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України,

Познайомився зі Стеллою Борисівною у вересні 1963 року, вступивши до аспірантури. Звернув увагу, що вона кожний день ставить досліди. Коли попросив її розповісти про цілі досліджень, розповіла мені з такими деталями і знанням справи, що зрозумів – надзвичайно знаючий, доброзичливий та інтелігентний працівник кафедри фармакології. Наші

наукові інтереси ще більше зблизилися після затвердження теми моєї кандидатської дисертації, яка була присвячена дослідженню фармакології інгібіторів ферменту моноаміноксидази, тобто, проблемі катехоламінів. Тема кандидатської дисертації С. Б. Французової «Вплив гіпотензивних засобів на деякі сторони обміну катехоламінів» виконувалася також у цьому напрямі. Наукова співпраця продовжувалася в подальшому. Багато дискусій виникало при виконанні С. Б. Французовою докторської дисертації на тему: «Адренергічні механізми у дії серцево-судинних засобів», яку вона успішно захистила в Москві в 1978 році в науковій раді Московського медичного стоматологічного інституту. У дисертаційній роботі С. Б. Французовою вперше експериментально обґрунтовано роль катехоламінів у механізмі дії серцевих глікозидів, метилірованих ксантинів та інших кардіотропних лікарських засобів. У 60–70-ті роки минулого століття увага вчених світу, насамперед, фармакологів, була привернута до дослідження функції медіаторів симпатичної нервової системи – обміну катехоламінів у механізмі дії медикаментів різних фармакологічних груп. Виконано значний обсяг досліджень зі з'ясування ролі адренергічних механізмів у дії серцевих глікозидів, симпатолітиків, інгібіторів моноаміноксидази, гангліоблокаторів, адреноміметиків, адреноблокаторів, симпатолітиків й інших кардіотропних засобів (С. Б. Французова, І. С. Чекман, В. А. Туманов, С. Г. Чорноморець).

Дослідження, які були проведені ученицею О. І. Черкеса С. Б. Французовою, дозволили встановити особливості впливу серцевих глікозидів на вміст катехоламінів в органах (серце, наднирники) як у інтактних тварин, так і за умов експериментальної серцевої недостатності. Була сформульована й експериментально обґрунтована гіпотеза щодо ролі катехоламінів у реалізації позитивного

інотропного впливу серцевих глікозидів (серцеві глікозиди знижують рівень норадреналіну в тканинах, гальмують «розчинну систему розслаблення» міокарда і, сприяючи вивільненню кальцію зі структур саркоплазматичного ретикулума, реалізують свій позитивний інотропний ефект).

Основним напрямом багаторічних наукових досліджень С. Б. Французової, керованого нею колективу та учнів було вивчення функціональних та метаболічних основ механізму дії лікарських засобів різних фармакологічних груп (кардіотонічних та гіпотензивних засобів, периферичних вазодилататорів, препаратів метаболічного типу дії), експериментальне моделювання патологічних процесів з акцентом на розробку та впровадження оригінальних моделей хвороб людини, еквівалентних клінічній патології, вивчення закономірностей розвитку та розробка способів їх експериментальної патогенетично обґрунтованої фармакотерапії.

С. Б. Французовою (разом з науковцями лабораторії) були розроблені та захищені авторськими свідоцтвами на винахід «Спосіб моделювання гіпертонії малого кола кровообігу» і «Спосіб моделювання хронічної пневмонії». Обидва патологічних процеси моделювали на собаках у тривалому хронічному експерименті, на основі якого вперше була обґрунтована концепція фармакотерапії легенево-серцевої недостатності.

Разом з учнями експериментально розроблені й клінічно апробовані також способи лікування алергічного міокардиту, інфаркту міокарда, дилатаційної кардіоміопатії, нейровегетативної форми вазомоторного риніту, ерозивно-виразкових ушкоджень шлунка.

У співавторстві з Б. Л. Французовим була опублікована та тричі перевидана монографія «Лекарственная терапия заболеваний уха, носа и горла» (К., Здоров'я, 1975, 1980, 1988) загальним накладом 218 тисяч примірників, яка стала настільною книгою лікарів-отоларингологів та клініцистів іншого профілю.

С. Б. Французовою підготовлено 3 доктори та 10 кандидатів наук, опубліковано 378 наукових праць, 7 монографій, 19 інформаційних листів та мето-

дичних рекомендацій, більшість з яких присвячено проведенню доклінічних випробувань лікарських засобів; отримано 17 авторських свідоцтв та патентів України. Вона нагороджена нагрудним знаком «Изобретатель СССР».

Біографічні дані С. Б. Французової включені у видання Міжнародного Біографічного центру (Кембрідж, Англія, IBC); «Словник інтернаціональних біографій» («Dictionary of International Biography», 1998 p.); книгу «Хто є хто серед інтелектуалів» («International Who's Who of intellectuals», 1999 p.); а також у книги «Видатні люди XX століття» («Outstanding people of 20th Century», 1999 p.), «2000 видатних вчених 20-го століття», Біографічного енциклопедичного словника «Імена України» (Київ, «Фенікс», 2007 p.).

С. Б. Французова проводить значну науково-експертну та науково-організаційну роботу: член двох спеціалізованих вчених рад по захисту дисертацій – Вченої ради Д 26.550.01 Інституту фармакології та токсикології НАМН України (з 1987 p.) та Вченої ради Д 26.198.01 Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України (у 2003–2012 pp.); член апробаційної ради «Теоретична медицина» (1979–2005 pp.) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця; член Науково-експертної ради Державного фармакологічного центру МОЗ України (у 1994–2004 pp.); член Редакційної ради «Фізіологічного журналу»; голова ревізійної комісії Наукового товариства патофізіологів України; а також за часів СРСР була членом Всесоюзної проблемної комісії «Фармакологія серця і судин» Наукової ради з фармакології та фармації АМН СРСР.

Понад 50-річна ділова співпраця зі С. Б. Французовою дозволяє висловити думку про неї, як науковця, а також непересічну особистість.

1. Талант дослідника. Уміння планувати наукові дослідження, провести експеримент, проаналізувати отримані результати, підготувати ґрунтовну статтю заслуговує на високу оцінку.

2. У кожному експерименті завжди віднаходила наукову новизну, співставляла з результатами інших дослідників і оформляла патент. Це викликало захо-

плення співробітників, які з нею працювали.

3. Унікальний методист з проведення експериментальних досліджень. Розробка оригінальних, світової новизни методів вивчення впливу лікарських засобів на серцево-судинну систему. С. Б. Французовою розроблена вперше у світі модель хронічної легенево-серцевої недостатності, яка й сьогодні застосовується дослідниками.

4. Бажання допомогти молодим і досвідченим ученим у проведенні дослідів може слугувати прикладом для інших керівників лабораторій. Як завідувача лабораторією патофізіології та експериментальної фармакології Науково-дослідного лабораторного центру (НДЛЦ, раніше ЦНДЛ) медичного університету багато допомагала у виконанні кандидатських (В. В. Бабак, В. Ю. Д'яченко, Т. В. Кава, І. О. Борзенко, І. В. Мельник) і докторських (Н. О. Горчакова, Л. І. Казак, Я. С. Гудивок, І. В. Ніженковська) дисертацій викладачам кафедри фармакології. До цього списку слід включити десятки інших дисертантів, які виконували фрагменти наукових досліджень у цій лабораторії за консультативної допомоги професора С. Б. Французової.

5. С. Б. Французова вмів уміло визначити назву статті, доповіді на конференції, монографії. Як співавтор багатьох статей, а також декількох монографій, підготовлених і виданих із Стеллою Борисівною, можу стверджувати, що це дар Божий. Наприклад. Три учні академіка О. І. Черкеса (Н. О. Горчакова, С. Б. Французова та автор) готують до друку монографію, присвячену своєму учителю – 115 річниці від народження. У монографії описані фармакологічні властивості метаболічних й метаболіто-тропних препаратів різних хімічних груп та механізму дії. Це мілдронат, триметазидин, ліпін, тіотріазолін, кверцетин, коензим Q10, аргінін, похідні янтарної кислоти, препарати системної ензимотерапії. Як книгу назвати? Професор С. Б. Французова пропонує: «Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции».

6. Тривала наукова співпраця з професором С. Б. Французовою допомогла

встановленню добрих відносин наших родин, що сприяло знайомству з її чоловіком, дочкою, батьками. Чоловік Стелли Борисівни – кандидат технічних наук, член-кореспондент Національної академії зв'язку України, відомий спеціаліст з телерадіокомунікацій, дочка – лікар-отоларинголог, яка продовжила справу свого дідуся. Батько – Борис Леонovich Французов – відомий лікар-отоларинголог, полковник медичної служби, головний отоларинголог Київського військового округу, кандидат медичних наук, начальник ЛОР-відділення головного військового госпіталю. Декілька років тому я мав нагоду відвідати це відділення і з приємністю побачив портрет Б. Л. Французова. Часті зустрічі з Б. Л. Французовим дали змогу ознайомитися не тільки з його науково-практичною діяльністю, але з історією родини Французових. Дідусь Стелли Борисівни Леон Французов після закінчення в 1902 році медичного факультету Харківського університету спеціалізувався з акушерства та гінекології в Австрії, працював військовим лікарем під час Російсько-японської війни (1905 р.), Першої світової війни (1914–1918 рр.). За самовідданість та мужність при рятуванні поранених на полі бою був нагороджений орденами Святого Володимира та Святої Анни. Потім працював лікарем у м. Бахмут (сьогодні м. Артемівськ).

7. Можна підкреслити, що С. Б. Французова лікар у третьому поколінні, видатний вчений-фармаколог, якому притаманні високий професіоналізм, широкий спектр наукових інтересів, ерудиція, висока експериментальна майстерність.

8. Стелла Борисівна Французова доброзичлива людина, на її підтримку можуть розраховувати колеги та учні, її життєве кредо: «Дорогу осилит идущий».

І. С. Чекман,
завідувач кафедри фармакології
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця,
член-кореспондент НАН та НАМН
України,
доктор медичних наук, професор

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Дронова М. Л., Врынчану Н. А., Дудикова Д. М., Емсенко А. С. Ингибиторы синтеза белка в клетках микроорганизмов. Оксазолидиноны 3

Лукьянчук В. Д., Симонова И. В. Актопротекторы: фармакология и фармакотерапия 14

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ

Громов Л. А., Черноштан К. А., Мовчан Е. Д., Тарнавская Л. С., Ярош А. К. Механизмы развития толерантности к антипсихотическим средствам 27

Котов А. А., Громов Л. А., Ярош А. К. Изменение анксиолитических свойств альпразолама в динамике курсового введения мышам 32

Носач С. Г., Беленичев И. Ф., Шкода А. С., Александрова Е. В. Влияние производного ксантина – соединения С-3 на морфофункциональные показатели нейронов сенсомоторной зоны коры головного мозга при моделировании внутримозгового кровоизлияния 37

Цывунин В. В., Штрыголь С. Ю., Горбач Т. В. Влияние потенциального антиконвульсанта – сухого экстракта дымянки Шлейхера – на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в головном мозге мышей 43

В НАУЧНЫХ ЛАБОРАТОРИЯХ

Булыга Л. А., Черных В. П., Штрыголь С. Ю., Мовчан Б. А., Бутко Я. А. Экспериментальное исследование ранозаживляющего действия геля с наночастицами серебра и глюкозамином 49

Бухтиярова И. П., Щекина Е. Г., Дроговоз С. М., Ищенко А. М. Фармакологическое исследование гипогликемических свойств рекомбинантного антагониста рецепторов интерлейкина-1 55

Коропецкая Н. Ю., Остапив Д. Д., Нектегаев И. О., Лесык Р. Б., Пиняжко О. Р. Влияние вещества LES-2222, ретаболила и тестостерона пропионата на биохимические показатели в крови крыс при пищевой депривации 60

Лукьянчук В. Д., Полищук Е. М., Сейфуллина И. И., Рисухина Н. В., Марцинко О. Е. Сравнительная фармакокинетика потенциального церебропротектора «Цереброгерма» на этапе абсорбции в норме и при закрытой черепно-мозговой травме 66

Набока О. И., Хуари С. З., Кошечкина Е. Ю. Гепатопротекторное действие экстракта володушки золотистой при экспериментальном поражении печени крыс тетрациклином 72

Остапец М. А., Шевцов И. И., Карабут Л. В. Изучение общетоксического действия комплекса биологически активных веществ из травы герани болотной 78

Талаш В. В., Костенко В. А. Влияние ингибиторов активации ядерного фактора κВ на метаболизм и гемокоагуляцию при воспроизведении метаболического синдрома 83

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Пахольчук О. П. Обоснование оптимальной схемы применения эмолиента
для лечения кожных проявлений аллергии у детей..... 90

БИОЭТИКА

Добреля Н. В., Бойцова Л. В., Данова И. В. Правовая база для проведения
этической экспертизы доклинических исследований лекарственных средств с
использованием лабораторных животных 95

ЛИЧНОСТИ

К юбилею профессора, доктора медицинских наук
Стеллы Борисовны Французовой 101

CONTENT

REVIEWS

- Dronova M., Vrynychanu N., Dudikova D., Yemsenko A.* Inhibitors of protein synthesis in microorganisms. Oxazolidinones 3
- Lukyanchuk V. D., Simonova I. V.* Actoprotectors: pharmacology and pharmacotherapy 14

CONTEMPORARY ASPECTS OF NEUROPHARMACOLOGY

- Gromov L. A., Chernoshtan K. A., Movchan E. D., Tarnavska L. S., Yarosh A. K.* Mechanisms of the tolerance development to the antipsychotic drugs 27
- Kotov A. A., Gromov L. A., Yarosh A. K.* The changes of alprazolam anxiolytic properties in the dynamics of it's course administration to mice 32
- Nosach S. F., Belenichev I. F., Shkoda A. S., Aleksandrova E. V.* The influence of xanthine derivative – compound C-3 on morphological and functional characteristics of sensorimotor cortex neurons in intracerebral hemorrhage model 37
- Tsyvunin V. V., Shtrygol' S. Yu., Gorbach T. V.* The influence of the potential anticonvulsant – dry extract of *Fumaria Schleicheri* – on the content of neurotransmitter amino acids in mice brain 43

WORKING OUT OF THE NEW METHODOICAL WAYS

- Buliga L. A., Chernykh V. P., Shtrygol S. Y., Movchan B. A., Butko Y. A.* Experimental study of wound healing effect of gel with silver nanoparticles and glucosamine 49
- Bukhtiyarova I. P., Shchokina K. G., Drogovoz S. M., Ishenko A. M.* Pharmacological study of hypoglycemic properties of recombinant interleukin-1 receptor antagonist 55
- Koropetska N. Yu., Ostapiv D. D., Nyektyehayev I. O., Lesyk R. B., Pinyazhko O. R.* The influence of LES-2222 compound, retabolil and testosterone propionate on blood biochemical parameters of rats under food deprivation 60
- Lukjanchuk V. D., Polishchuk Y. M., Seifullina I. J., Rysukhina N. V., Martsynko O. E.* Comparative pharmacokinetics of potential cerebroprotector "Cerebrogerm" on absorption stage in healthy animals and in closed craniocerebral injury 66
- Naboka O. I., Khouari S. Z., Koshova O. Iu.* Hepatoprotective effect of extract of *Bupleurum aureum* under experimental liver injury of rats with tetracycline 72
- Ostapets M. O., Shevtsov I. I., Karabut L. V.* Studying the general toxic action of complex biological active substances from *Geranium Palustre* herb 78
- Talash V. V., Kostenko V. A.* Effect of inhibitors of nuclear factor κ B activation upon metabolism and hemocoagulation under modeled metabolic syndrome 83

CLINICAL PHARMACOLOGY

- Pakholchuk O. P.* Substantiation of the application of emollient optimal scheme for skin allergy symptom's treatment in children 90

BIOETHICS

Dobrelia N., Boytsova L., Danova I. The legal basis for realization of ethical
assessment of preclinical drugs investigations using laboratory animals 95

PERSONALITY 101