
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

№ 6(51)/2016

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ

- Вринчану Н. О.* Кандидоз. Проблеми та перспективи антифунгальної терапії (частина I) 3
- Дроговоз С. М., Штриголь С. Ю., Кононенко А. В., Зупанец М. В., Штробля А. Л.* Механізм действия карбокситерапії 12
- Кальченко В. І., Вовк М. В., Родік Р. В., Ярош О. К.* Нейродіабет та шляхи його фармакотерапії 21

СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ

- Каврайський Д. П., Штриголь С. Ю., Цивунін В. В., Штриголь Д. В.* Циркадіанні ритми антиконвульсивної дії 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону та вальпроату натрію на моделі пентилентетразол-індукованих судом у мишей 32

У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

- Джигалюк О. В., Степанюк Г. І., Заїчко Н. В., Коваленко С. І., Шабельник К. П.* Вплив 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (ПК-66) на стан біоенергетичних процесів у міокарді щурів за адреналінової міокардіодистрофії 39
- Залигіна Є. В., Подплетня О. А.* Скринінгове дослідження противиразкової активності густих екстрактів з незрілих плодів горіха волоського 47
- Ларіонов В. Б.* Хіральність як фактор впливу на фармакокінетику похідних 1,4-бенздіазепіну 53
- Літвіненко Д. Ф., Козир В. А., Марцинко О. Е.* Пошук потенційних антигіпоксантів серед оригінальних гетерометалічних комплексів германію та 3d-металів на основі лимонної та винної кислот 60
- Павлов С. В., Левченко К. В.* Антиоксидантні та кардіопротективні властивості тамоксифену цитрату за умов гіпоксичного пошкодження кардіоміоцитів 66
-

<i>Хаврона М. Ю., Бензель І. Л., Огурцов В. В., Піняжко О. Р.</i> Антиоксидантна активність рослинної сировини видів роду Герань	73
<i>Яковлева Л. В., Геруш О. В., Лар'яновська Ю. Б., Міщенко О. Я.</i> Морфологічні дослідження гепатопротекторної дії нового рослинного засобу за умов експериментального гепатиту, викликаного туберкулостатиками.....	77
<i>Яцина О. І., Мельник М. І., Паршиков О. В., Костев Ф. І., Фурманов Ю. О., Соловійов А. І.</i> Ліпосомальний кверцетин нормалізує калієву провідність в ізольованих клітинах гладеньких м'язів гіперактивного сечового міхура щурів	83

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

<i>Демченко А. В., Бєленічев І. Ф., Боброва В. І.</i> Фармакологічна корекція стану системи глутатіону крові хворих на хронічну ішемію мозку	89
<i>Макаренко О. В., Карімова М. М.</i> Основні аспекти фармакотерапії захворювань гастродуоденальної зони в дітей	97

ПОДІЇ

XII Національна школа молодих учених-фармакологів імені академіка НАМН України О. В. Стефанова	105
--	-----

СОДЕРЖАНИЕ	115
-------------------------	-----

CONTENT	116
----------------------	-----

Н. О. Вринчану

Кандидоз. Проблеми та перспективи антифунгальної терапії (частина I)

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

Ключові слова: гриби, кандидози, мікози

Натепер спостерігається епідемія опортуністичних інфекцій, серед яких провідне місце займають мікози, збудниками яких є гриби.

Гриби – численна група еукаріотів, яка нараховує понад 100 тис. видів. Більшість грибів є сапрофітами, частина з яких – паразити людини та тварин. Близько 500 видів грибів здатні зумовити інфекційні захворювання у людини, у тому числі кандидози – найрозповсюдженіші мікози, викликані дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Дріжджоподібні гриби роду *Candida*, представники нормальної мікробіоти, колонізують шкіру, шлунково-кишковий та уrogenітальний тракти, а зі слизових оболонок людини виділено понад 27 видів (зі 196 визначених сьогодні) грибів роду *Candida* [1].

Candida spp. – одноклітинні мікроорганізми розміром 6–10 мкм, деякі з них диморфні, утворюють бластоспори, псевдоміцелій або міцелій. Гриби роду *Candida* виявляють у 30–50 % здорових людей при висівах зі слизових оболонок порожнини рота та шлунково-кишкового тракту, а також у 20–30 % здорових жінок – зі слизових оболонок статевих шляхів [1, 2].

Гриби *Candida spp.* – опортуністичні патогени, які зумовлюють поверхневі та інвазивні кандидози, останні частіше виявляються в осіб з порушенням у системі протиінфекційного захисту [3, 4]. Основними факторами ризику розвитку кандидозу є: зниження кількості та порушення функції нейтрофілних гранулоцитів та Т-лімфоцитів різного генезу; ендокринопатії (цукровий діабет та ін.); злоякісні новоутворення;

застосування катетерів (судинних, сечових, перитонеальних тощо); травми, розповсюджені опіки та хірургічні втручання; застосування антибіотиків широкого спектра дії, глюкокортикостероїдів, імуносупресорів; недоношеність, вага тіла при народженні менше ніж 1500 г; трансплантація органів та тканин. Основними збудниками кандидозів є *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* та *Candida krusei*, значно рідше з патологічного вогнища виділяють *Candida lusitaniae*, *Candida guilliermondii* та *Candida rugosa*.

Поверхневі кандидози включають ураження слизових оболонок, шкіри та нігтів і характеризуються як гострим, так і хронічним рецидивуючим перебігом. Розповсюдженість поверхневих кандидозів останніми роками значно зросла, що зумовлено пандемією ВІЛ-інфекції та широким застосуванням антибіотиків широкого спектра дії, імуносупресорів тощо.

Одним із проявів поверхневих кандидозів є ураження порожнини рота та глотки, що може проявлятися у вигляді гострого псевдомембранозного процесу, гострого та хронічного атрофічного та хронічного гіперпластичного кандидозу. Кандидоз ротової порожнини спостерігається у осіб різних вікових груп, зокрема, у новонароджених та людей похилого віку. Так, згідно з даними [5], у новонароджених дітей кандидоз ротової порожнини зустрічається в 3,2 % випадків, при цьому найчастішими факторами ризику є асфіксія при народженні, антибіотикотерапія в перші тижні життя дитини тощо [6]. Причиною орального кандидозу в людей похилого віку є незадовільний стан зубів та відсутність необхідного догляду за ними [7]. Встановлено,

що колонізація порожнини рота та концентрація грибів у ній при відсутності зубів значно перевищує таку за їхньої наявності (78,3 проти 36,8 %). Таке саме співвідношення спостерігається при наявності або відсутності діабету (кандидоз порожнини рота спостерігається в 15–30 % хворих на цукровий діабет I типу) [8, 9]. Найчастіше кандидоз порожнини рота в осіб похилого віку виявляється при використанні зубних протезів [8].

Кандидоз порожнини рота та глотки виявляють у 20–30 % онкологічних пацієнтів, у 44 % пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, а також у 60–90 % хворих на СНІД [9, 10]. Частота виявлення орофарингеального кандидозу (ОФК) у хворих з ВІЛ-інфекцією в I стадії захворювання складає 25 %, у II – 71 %, III – 86 %, IV – 100 %. Найрозповсюдженішим проявом ОФК є еритематозний (атрофічний) стоматит, який виявляється в 43 % пацієнтів, псевдомембранозний – у 34 %, гіперпластичний – у 14 %, ерозивно-виразковий – у 9 % обстежених. Основним збудником кандидозів порожнини рота є *Candida albicans*. Окрім цього мікроорганізму, кандидози порожнини рота здатні зумовити і гриби *Candida non-albicans* (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. sake*, *C. rugosa* та ін.), які виявляються в більшості випадків в осіб з хронічним рецидивуючим перебігом захворювання, у хворих відділень реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ).

Мікози порожнини носа характеризуються деструктивно-виразковими змінами з локалізацією на перегородці носа в передній її частині. Кандидози порожнини носа виникають при місцевому застосуванні антибіотиків та кортикостероїдних аерозолів. Гриби роду *Candida* обумовлюють також фарингомікози та ларингомікози. Кандидозні отомікози переважно локалізуються в зовнішньому слуховому проході [11].

Гриби роду *Candida* є складовою мікробіоти шлунково-кишкового тракту, їхня присутність не свідчить про наявність інфекції й не потребує специфічної антифунгальної терапії. Умовою розвитку кандидозу шлунково-кишко-

вого тракту є порушення функції імунної системи та збільшення кількості мікроорганізмів. Підвищена колонізація грибами *Candida spp.* спостерігається, зокрема, у 43,9 % пацієнтів з хворобою Крона, у 86,0 % пацієнтів з виразковим колітом, у 54,2 % та 80,0 % хворих на виразку шлунка та дванадцятипалої кишки відповідно, у 37 % хворих на перитоніт, спричинений перфорацією виразки шлунка [12, 13]. Підвищення рівня обсіменіння грибами шлунково-кишкового тракту спостерігається при запальних процесах і пов'язане з підвищенням рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-17 та TNF- α . Гриби впливають на секрецію шлункового соку, перешкоджають загоєнню виразки шлунка.

Серед уражень грибами роду *Candida* шлунково-кишкового тракту найрозповсюдженішим є кандидоз стравоходу. Кандидозний езофагіт у стаціонарах загального профілю зустрічається в 1,3–2,8 % пацієнтів, у відділеннях трансплантації – у 4,0 %, при дисемінованому карциноматозі виявляється в 2,8 – 6,7 % осіб [14]. Кандидоз стравоходу розвивається при порушеннях фізіологічних, анатомічних та імунологічних механізмів захисту організму. Факторами, які провокують виникнення езофагеального кандидозу, є використання антибіотиків, інгаляційних або ін'єкційних кортикостероїдів, антацидна терапія, цукровий діабет, алкоголізм, похилий вік, порушення моторики стравоходу тощо. При цукровому діабеті підвищений рівень глюкози в системному кровотоці сприяє росту грибів, оскільки гіперглікемія послаблює функцію гранулоцитів. Гіпофункція паразитоподібних залоз та наднирників призводить до порушення кальцієво-фосфорного обміну, що зумовлює спазмофілію стравоходу, знижуючи місцеві захисні механізми [4]. Фактором ризику виникнення кандидозу є також зниження кислотності шлункового соку (рН 6,0 є оптимальною для росту грибів *Candida*). Кандидоз стравоходу при тяжкому перебігу процесу може призвести до езофагеальної кровотечі та перфорації. Окрім цього, можливе виникнення вторинної

обструкції просвіту міцетомою та розвиток флегмонозного запалення стравоходу та середостіння. В окремих випадках специфічний езофагіт може ускладнитися розвитком кандидозного сепсису [4].

Гриби роду *Candida* обумовлюють і кандидоз кишківника. Фактори, які сприяють виникненню кандидозу кишківника такі самі, як і для кандидозу іншої локалізації: трансплантація органів, ендокринопатії, антибіотикотерапія тощо. Згідно з даними аутопсій, кандидоз дванадцятипалої, тонкої та товстої кишок виявляється в 3,0 % загинувших пацієнтів, 50,0 % з яких отримували хіміотерапію [15–17]. Основою патогенезу дисбіозу кишківника (неінвазивного кандидозу) з надлишковим ростом *Candida spp.* є дія метаболітів грибів, які утворюються в кишківнику при масивному рості останніх у просвіті кишки. Кандидоз кишківника часто виявляється в асоціації з бактеріальною мікробіотою (*E. coli*, *Ristella spp.*, *C. perfringens*, *Klebsiella spp.*, *Morganella spp.*, *Bacteroides spp.*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*). Так, частота мікст-інфекції при дисбіозі кишківника з підвищеною проліферацією грибів роду *Candida* складає близько 63 % [18].

Інвазивний кандидоз кишківника розвивається в онкохворих та пацієнтів гематологічного профілю при проведенні імуносупресивної та/або цитостатичної терапії, а також у хворих на СНІД. У хворих на інвазивний кандидозний коліт одночасно виявляють специфічне ураження легень, шкіри, порожнини рота, стравоходу та гепатоспленарний кандидоз [18].

У гомосексуалістів, які хворі на СНІД, часто виявляється кандидоз прямої кишки – інвазивний мікотичний процес, описаний як специфічний проктит.

Гіперколонізація товстого кишківника грибами *C. albicans* спостерігається також у 25,5 % хворих на ревматоїдний артрит, які застосовують інгібітори TNF- α та блокатори рецепторів ІЛ-6. Кількісні показники колонізації грибами товстого кишківника в цих пацієнтів сягали значень Іg 4,00 (в умовно здорових осіб – Іg 2,60) [19]. Кандидоз кишківника часто виявляється в гема-

тологічних хворих, які застосовують цитостатики. Встановлено, що в основі патогенезу кандидозу шлунково-кишкового тракту є порушення функції імунної системи, що доведено при комплексному дослідженні дітей (30 хворих) з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. У дітей відмічали зниження відносної кількості CD3⁺ – Т-лімфоцитів до 53,1 %, відносного та абсолютного вмісту CD4⁺ – Т-лімфоцитів – до 23,0 та 0,38 % відповідно та співвідношення CD4⁺/CD8⁺ – до (0,60 + 0,09). При цьому спостерігали підвищення експресії маркерів активації лімфоцитів, які експресують рецептори для ІЛ-2, антигенів гістосумісності II класу, а також активованих Т-лімфоцитів (CD3⁺DR – (24,2 + 3,2) %). При вивченні стану гуморальної ланки імунітету виявлено зниження ІgG – до 10,90 г/л, ІgА – до 1,38 г/л порівняно з контролем. У дітей відмічали зниження фагоцитарного індексу (до 42,3 %) та спонтанного й стимульованого НСТ-тесту (6,2 та 40,3 % відповідно). Отримані дані свідчать, що основою розвитку кандидозу шлунково-кишкового тракту в дітей є порушення клітинної ланки імунітету та фагоцитарної активності нейтрофілів [20]. Порушення функції імунної системи при рецидивуючому кандидозі виявлені й у дорослих пацієнтів. У дослідженні за участю 84 хворих на рецидивуючий кандидоз стравоходу (РКС) з тривалістю захворювання 3–7 років і частотою рецидивів не менше ніж 1 раз на рік відмічали зниження в пацієнтів кількості природних кілерів. Причому, у хворих на РКС у фазі загострення спостерігалось достовірне зниження продукції одного з основних цитокінів клітинної імунної відповіді – інтерферону- γ [21].

Останніми роками зростає роль *Candida spp.* при оніхомікозах, оніхіях та пароніхіях. Гриби роду *Candida* займають друге місце серед основних збудників цієї патології, поступаючись *Trichophyton spp.* Згідно з даними зарубіжних дослідників [22–24], при оніхомікозах стоп *Candida albicans* виявляється в 0,7–8,3 %; при оніхомікозах кистей – у 44,5 % випадків. Нерідко гриби *Candida spp.* виявляють в асоціації з

дерматомицетами (у 13,5 %) та міцеліальними грибами (у 11,2 %). Оніхомікози стоп, зумовлені трьома або більшою кількістю видів, рееструють у 8,0–10,0 % хворих на мікози. Ураження нігтя одним видом гриба спостерігається в 75,0 % випадків, двома – у 15,8 %, трьома видами – у 8,6 % [24]. У Росії частка грибів роду *Candida* (відповідно до даних багатоцентрового дослідження) при оніхомікозах сягає 12,0 % [25, 26]. Значно вищий цей показник в Ірані. При обстеженні 400 хворих на оніхомікози в 71 % випадків збудниками інфекційного процесу були дерматомицети, у 29 % – дріжджі [27]. При дослідженні збудників мікозів нігтів в Україні (1999–2000 рр.) встановлено, що з 1619 зразків нігтьових пластинок, які отримані від 1564 пацієнтів з різним типом мікотичної інвазії, дріжджоподібні гриби виділені в 220 осіб (14,06 %). Ці збудники зумовлювали патологію нігтів в асоціації з іншими мікроорганізмами [28]. Згідно з даними дослідження «Ахіллес-проект», в якому взяли участь 20 країн світу, у тому числі й Україна, мікозами уражені 31 % обстежених (усього 92 492 особи), з них оніхомікози виявлені в 52 % [29].

Оніхомікози виявляють у пацієнтів, які тривало застосовують глюкокортикостероїди, цитостатики, в осіб з імунodefіцитом та хворобами ендокринної системи, зокрема, у хворих на цукровий діабет (з 60 хворих мікози діагностуються в 40 осіб). Поєднане ураження шкіри та нігтів спостерігалось в 38 хворих, ізольований оніхомікоз – у 2 пацієнтів. При цьому інсулінозалежними були 24 особи, інсулінонезалежними – 36. Основними збудниками мікозів у таких пацієнтів були *Trichophyton rubrum* (56,0 %) та асоціації *Trichophyton rubrum* і *Candida spp.* (2,5 %) [30].

Порушення кровообігу в кінцівках, серцева недостатність, гіпертонічна хвороба, варикозне розширення вен, облітеруючий ендартеріїт та інші порушення відіграють значну роль у патогенезі оніхомікозу. Останніми роками значно збільшилась кількість осіб молодого віку з мікозами нігтьових пластинок.

Гриби роду *Candida* виявляються й у хворих на псоріаз та atopічний дерматит [31, 32]. При обстеженні пацієнтів з псоріазом (124 особи) та atopічним дерматитом гриби роду *Candida* були виділені в 13,1 та 68,8 % пацієнтів відповідно [31, 32] і представлені *C. albicans*, *C. guilliermondii* та *C. parapsilosis*. Нерідко в таких хворих збудниками мікозів були асоціації дерматомицетів, дріжджоподібних грибів або мікромицетів.

Кандидоз шкіри нерідко діагностується у хворих на цукровий діабет. Встановлено, що метаболічні порушення при ендокринопатіях посилюють адгезивні властивості грибів, полегшують їхню інвазію в тканини організму. У інсулінозалежних хворих гриби роду *Candida* в асоціації з бактеріями (*Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*) часто виявляють у ранах при діабетичній стопі, у більшості – у біоплівковій формі. Частота виділення складає 59,3 % [33].

Кандидоз шкіри часто виявляється в пацієнтів з атрогенною супресією, у новонароджених, ВІЛ-інфікованих і може мати хронічний перебіг з періодичними рецидивами. Хронічні кандидози шкіри нерідко виявляються у хворих з захворюваннями сполучної тканини (склеродермія, червоний вовчак), частота мікозів при цьому складає близько 30 % [34].

При хронічних кандидозних ураженнях шкіри та слизових оболонок нерідко має місце гематогенна дисемінація з ураженням внутрішніх органів. Основними збудниками є як *C. albicans*, так і гриби *non-albicans* (*C. glabrata* та ін.).

Значною є роль грибів роду *Candida* в патології статевих органів. Розповсюдженням захворюванням є кандидозний вульвовагініт, який виявляється в 75 % жінок дітородного віку й проявляється трьома клінічними формами: кандидоносійством, гострим та хронічним (рецидивуючим) кандидозом. Встановлено, що в 40–50 % пацієнток з генітальним кандидозом спостерігаються повторні епізоди захворювання, у 15 % – розвивається хронічний рецидивуючий кандидозний вульвовагініт [35, 36]. Наявність кандидозу геніта-

лій, зокрема з хронічним перебігом, може сприяти виникненню цитоморфологічних змін шийки матки та призводити до виникнення раку шийки матки. Рецидивуючий кандидоз піхви нерідко (у 44,8 %) виявляється в осіб, які страждають на папіломовірусну урогенітальну інфекцію і є клінічним проявом вторинного імунodefіциту.

При оцінці імунного статусу таких хворих виявлені зміни, які характерні для імунodefіциту, а саме: значні сироваткові концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-Іβ, TNF-α), дефекти фагоцитарної функції, підвищення рівня ЦІК, кількісні порушення субпопуляцій лімфоцитів тощо [37]. Основним збудником кандидозного вульвовагініту є *C. albicans* (до 97 %). Частка *C. glabrata* та *C. krusei* складає 2,0 та 1,0 % відповідно [38].

Окрім поверхневих кандидозів гриби роду *Candida* здатні зумовити також інвазивні мікози.

Інвазивний мікоз (кандидемія, гострий дисемінований кандидоз, кандидозний перитоніт, пневмонія та ін.) виникає як нозокоміальна інфекція внаслідок гематогенного розповсюдження збудника за умови анатомічних змін або присутності в організмі пристроїв (протезів серцевих клапанів, шунтів тощо). Частота виникнення інвазивного мікозу в розвинутих країнах складає близько 228 випадків на 1 000 000 осіб щорічно. Згідно з даними проспективного дослідження, проведеного в 38 відділеннях 27 клінік Італії (2006–2008 рр.), у 75–90 % випадків інвазивний мікоз проявляється кандидемією та гострим дисемінованим кандидозом і реєструється в пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії, гематологічних відділень, онкохворих, хворих з опіками. Летальність пацієнтів сягає 44–50 % [39]. Основними збудниками інвазивних кандидозів є *C. albicans* (15–60 %), *C. parapsilosis* (5–40 %), *C. glabrata* (5–25 %), *C. tropicalis* (5–15 %), *C. krusei* (3–7 %). Останніми роками зростає роль грибів *Candida non-albicans*. Так, відповідно до результатів дослідження «SENTRY», проведеного в 2008–2009 роках на базі 79 центрів Азії, Європи, Південної та Північної Кореї (2085 ізолятів від 1354 випадків кандидемії),

частка грибів *C. albicans* складала 48,4 %, *C. glabrata* – 18,2 %, *C. parapsilosis* – 17,1 %, *C. tropicalis* – 10,8 %, *C. krusei* – 2,0 % [40].

Гриби *Candida spp.*, окрім гострої кандидемії, зумовлюють і хронічний дисемінований кандидоз (гепатоспленальний кандидоз), особливо у хворих з гострим лейкозом та в пацієнтів з тривалою нейтропенією при застосуванні цитостатичних засобів. Хронічний дисемінований кандидоз виникає в пацієнтів після відновлення нормальної кількості гранулоцитів у периферичному кровотоці. Основними збудниками є *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* та *C. krusei*.

Інвазивні фокальні інфекції

Кандидоз сечовивідних шляхів найчастіше виникає у хворих з факторами ризику, зокрема у пацієнтів, які перебувають на лікуванні в стаціонарах (як нозокоміальна інфекція, яка може призвести до дисемінації процесу з ураженням внутрішніх органів). Основним збудником кандидозів сечовивідних шляхів є *C. albicans*, частка грибів *non-albicans* при цих захворюваннях складає 18–46 %. Часто в пацієнтів виявляється мікст-інфекція, яка представлена грибами різних видів.

Ураження нирок у більшості випадків є вторинним до гематогенного обсіменіння та характеризується множинними мікроабсцесами.

Ендoftальміт. Кандидозний ендoftальміт розвивається екзогенно як наслідок травми або оперативного втручання на очах, або ендogenous, внаслідок гематогенного обсіменіння сітківки або судинної оболонки ока.

Кістково-суглобна інфекція. Кандидоз кісток та суглобів може бути результатом гематогенного обсіменіння або потрапляння збудника внаслідок травми, внутрішньосудинної інфекції, оперативних процедур або ін'єкцій. Гриби *Candida spp.* здатні колонізувати протези та пристрої в організмі пацієнта. Найчастіше в дорослих осіб виявляється кандидоз хребців, у дітей – мікози довгих кісток кінцівок [41].

Менінгіт. При кандидозі ЦНС найчастіше реєструється ураження мозкової

оболонки. Кандидозний менінгіт може виявлятися у формі локалізованого процесу або дисемінованого кандидозу, який найчастіше реєструється в недоношених новонароджених як ускладнення при застосуванні внутрішньоплункових дренажних пристроїв, а також як ізольований хронічний менінгіт. Окрім гематогенного розповсюдження, гриби роду *Candida* можуть потрапити в ЦНС під час краніотомії або через вентрикулоперитонеальні або вентрикулоатріальні шунти. При моніторингу видового складу *Candida spp.*, виділених від недоношених новонароджених, встановлено, що при посівах з пупка, носа, зіва та шкіри виявляють *C. albicans* (51,4 %), *C. parapsilosis* (20,0 %), *C. tropicalis* (17,2 %), *C. krusei* (11,4 %). Нерідко *Candida spp.* утворюють асоціації з *S. aureus* та *S. epidermidis* з виразними патогенними властивостями. Частота виділення мікстзбудників складала: із зіва – 35,0 %, пупкової ранки – 16,3 %, носа – 9,6 % [42].

Перитоніт. Проявом інвазивної інфекції грибами *Candida spp.* є кандидозний перитоніт, який реєструється в 10–15 % випадків інвазивного кандидозу. Збудниками кандидозного перитоніту є *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* та *C. krusei*, які в 90–100 % випадків є резистентними до дії сучасних антифунгальних препаратів. Факторами ризику є перфорація шлунково-кишкового тракту, оперативні втручання на органах черевної порожнини, проведення перитонеального діалізу тощо.

На особливу увагу заслуговує питання щодо мікогенної алергії. Моносенсibilізація людини антигенами грибів – явище розповсюджене й не завжди пов'язане з мікотичною інфекцією. Виникненню мікотичної сенсibilізації сприяє широке використання продуктів життєдіяльності грибів (харчові білки, антибіотики та ін.). Така сенсibilізація може сприяти виникненню алергічних захворювань побутового або професійного характеру. Так, при побутових атопічних алергіях антигени грибів є одними з важливих компонентів алергенів домашнього пилу. Обумовле-

на грибами алергізація може проявлятися гіперчутливістю негайного та сповільненого типу [43]. Одним із проявів мікогенної алергії є екзема, яка виникає в зоні первинного ураження грибами й зумовлена сенсibilізацією дріжджоподібними грибами, епідермофітонами, трихофітонами та іншими грибами. Мікотична екзема в більшості випадків локалізується на верхніх кінцівках, у складках шкіри, статевих органах, молочних залозах і проявляється почервонінням, набряком, пухирцями та ін. У подальшому можливе формування хронічної екземи з незначним ексудативним компонентом, інфільтрацією, лущенням шкіри.

У хворих на мікогенну алергію реєструються порушення функції імунної системи. У таких пацієнтів було виявлено збільшення рівня IgE, що корелює зі зниженням продукції інтерферону- α . Недостатня продукція інтерферону- α на фоні високої сенсibilізації до алергенів грибів може призвести до рецидивів вірусних інфекцій, що негативно впливає на перебіг основного захворювання [11, 43].

Фармакотерапія поверхневих кандидозів включає місцеві антимікотики, у деяких випадках додатково застосовують препарати резорбтивної дії. Лікування пацієнтів з важкими інвазивними та дисемінованими кандидозами зазвичай є комплексним і потребує призначення системних антифунгальних засобів, імуномодуляторів та інших препаратів супутньої терапії. Асортимент антимікотиків, призначених для внутрішньовенного введення або перорального прийому, є досить обмеженим – на ринку України наявні препарати на основі 10 активних фармацевтичних інгредієнтів – Амфотерицину В, Ністатину, Натаміцину (клас поліенів), Флуконазолу, Ітраконазолу, Кетоконазолу, Вориконазолу (клас азолів), Тербінафіну (клас аліламінів), Каспофунгіну (клас ехінокандинів) та Гризеофульвіну (інші препарати). Застосування таких засобів часто обмежується внаслідок проявів токсичності, лікарських взаємодій та наявності алергічних реакцій у пацієнтів. Крім того, натепер спостерігається суттєве зростання частоти виді-

лення резистентних до сучасних лікарських засобів штамів *Candida spp.*, що свідчить про необхідність розробки та впровадження нових препаратів антифунгальної дії.

Таким чином, опортуністичні мікози, зокрема зумовлені грибами роду *Candida*, виникають у хворих з порушеннями місцевих або системних механізмів протинфекційного захисту,

характеризуються широким спектром клінічних проявів: від уражень слизових оболонок до розповсюдженої дисемінації з мультиорганним ураженням. У імунокомпетентних осіб збудники опортуністичних мікозів здатні обумовити поверхневі або локальні ураження, а в імунокомпрометованих хворих – тяжкі інвазивні мікози з летальними наслідками.

1. Тютюнник В. Л. Вагинальний кандидоз у вагітних: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування / В. Л. Тютюнник // Фармація. – 2003. – № 11. – С. 62–65.
2. Тютюнник В. Л. Вагинальний кандидоз і вагітність / В. Л. Тютюнник, Н. В. Орджоникідзе // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 19. – С. 833–935.
3. Зеленова Е. Г. Кандиды: экология, морфофункциональные особенности и факторы патогенности [Электронный ресурс] / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Т. В. Махрова. – Режим доступа: <http://www.medicum.nnov.ru/nmj/2002/1/16.php>.
4. Бусарова Г. А. Кандидоз пищевода / Г. А. Бусарова, И. В. Маев // Лечащий врач. – 2002. – № 6. – С. 44–50.
5. Clinical profile and risk factors for oral candidosis in sick newborns / P. Gupta, M. M. Fandi, S. Rawat [et al.] // Indian Pediatr. – 1996. – V. 33, № 4. – P. 299–303.
6. Некоторые клинико-эпидемиологические особенности кандидоза у новорожденных недоношенных детей / С. М. Винокурова, М. Ю. Виноградова, Б. В. Пронина [и др.] // Проблемы мед. микологии. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 21–26.
7. Oral candidosis in long-term hospital care: comparison of edentulous and dentate subjects / E. Budtz-Jostromensen, P. Moion, J. M. Banon-Clement [et al.] // Oral. Dis. – 1996. – V. 2, № 4. – P. 285–290.
8. Abu-Elteen K. H. The prevalence of *Candida albicans* populations in the mouths of complete denture wearers / K. H. Abu-Elteen, R. M. Abu-Elteen // New Microbiol. – 1998. – V. 21, № 1. – P. 41–48.
9. Затолока П. А. Орофарингеальный кандидоз при ВИЧ-инфекции / П. А. Затолока // Проблемы мед. микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 74–75.
10. Таха Т. В. Кандидоз как суперинфекция у онкологических больных: клиника и лечение / Т. В. Таха // РМЖ. – 2003. – № 26. – С. 1473–1475.
11. Микотическая инфекция и антифунгальный иммунитет при оториноларингологической патологии [Электронный ресурс] / Н. А. Арефьева, Г. З. Пискунов, Ю. А. Медведев [и др.]. – Режим доступа: <http://www.lorcentr.ru/filez/7.pdf>.
12. Kumamoto C. A. Inflammation and gastrointestinal *Candida* colonization / C. A. Kumamoto // Curr. Opin. Microbiol. – 2011. – V. 14, № 4. – P. 386–391.
13. Influence of gastric colonization with *Candida albicans* on ulcer healing in rats: effect of ranitidine, aspirin and probiotic therapy / T. Brzozowski, M. Zwolinska-Wcislo, P. C. Konturek [et al.] // Scand J. Gastroenterol. – 2005. – V. 40, № 3. – P. 286–296.
14. Бурова С. А. Современные представления о грибковой патологии пищеварительного тракта / С. А. Бурова // Лечащий врач. – 2005. – № 6. – С. 52–56.
15. Златкина А. Р. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии / А. Р. Златкина, В. А. Исаков, И. О. Иваников // Российский журнал гастроэнтер. гепатолог. колопроктол. – 2001. – № 6. – С. 33–38.
16. Шульпекова Ю. О. Кандидоз кишечника / Ю. О. Шульпекова // Рус. мед. журн. – 2002. – № 3. – С. 1–8.
17. Звягинцева Т. Д. Кандидоз кишечника: современные подходы к диагностике и лечению [Электронный ресурс] / Т. Д. Звягинцева // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 238. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4881>.
18. Шевяков М. А. Диагностика и лечение кандидоза кишечника / М. А. Шевяков // Терапевтический архив. – 2003. – № 11. – С. 77–79.
19. Гульнева М. Ю. *Candida albicans* в микробиоценозах организма больных ревматоидным артритом / М. Ю. Гульнева, С. М. Носков, Э. В. Малафеева // Проблемы мед. микологии. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 63.
20. Иммунологические особенности кандидозной инфекции при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / Н. В. Зиатдинова, Р. Х. Нарыков, Т. Г. Маланичева [и др.] // Проблемы мед. микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 75.
21. Особенности иммунного ответа при рецидивирующем кандидозе пищевода у больных без ВИЧ-инфекции / Ю. Е. Мелехина, А. Е. Учеваткина, Л. В. Филиппова [и др.] // Проблемы мед. микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 97.

22. Сергеев А. Ю. Грибковые инфекции (руководство для врачей) / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. – Москва : ООО «Бином-пресс», 2003. – С. 185–193.
23. Richardson M. D. Fungal infection: Diagnosis and Management. [2nd ed.] / M. D. Richardson, D. W. Warnock. – Oxford : Blackwell Science Ltd, 1997. – P. 249.
24. Касихина Е. И. Онихомикозы / Е. И. Касихина, А. Б. Яковлев // Лечащий врач. – 2012. – № 5. – С. 49–52.
25. Жильцова Е. Е. Оценка эффективности применения атифина в лечении онихомикозов / Е. Е. Жильцова, С. В. Степанова // Проблемы мед. микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 73.
26. Этиология онихомикоза стоп в г. Санкт-Петербурге и г. Москве. Результаты проспективного открытого многоцентрового исследования / Н. В. Васильева, К. И. Разнатовский, Л. П. Котрехова [и др.] // Проблемы мед. микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 14–18.
27. Yazdi A. R. Etiologies of onychomycosis in Shahre Rey, Iran: a 5-year study / A. R. Yazdi, S. Hamidi, S. Tusi // Abstracts of The 10th International Congress of Dermatology, Prague, May 20-24, 2009. – Prague, 2009.
28. Онихомикоз (диагностика, этиология, эпидемиология, лечение) / [А. В. Руденко, Э. З. Коваль, П. П. Рыжко, Е. А. Заплавская]. – Киев : ЧП ВМБ, 2007. – 302 с.
29. Коган Б. Г. Современные представления о лечении тербинафином больных онихомикозом в Украине / Б. Г. Коган, Е. А. Верба // Український журнал дерматології, венерології та косметології. – 2008. – № 1. – С. 61–63.
30. Абидова З. М. «Тербизил» в терапии онихомикозов у больных сахарным диабетом / З. М. Абидова, Н. А. Абдурахманова // Проблемы мед. микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 49.
31. Васильева Н. В. Онихомикоз у больных псориазом / Н. В. Васильева, Г. А. Чилина, К. В. Свиридова // Проблемы мед. микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 61–62.
32. Мавлянова Ш. З. Определение *Candida spp.* в биосубстратах от больных атопическим дерматитом / Ш. З. Мавлянова, Е. В. Есионова // Проблемы мед. микологии. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 102–103.
33. Роль микробных ассоциаций в этиологической структуре пациентов с диабетической стопой / С. Б. Ахметова, Е. Н. Котенева, В. А. Феоктистов [и др.] // Проблемы мед. микологии. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 41.
34. Новикова Л. А. Опыт применения крема «Залаин» в лечении микозов гладкой кожи у пациентов с болезнями соединительной ткани / Л. А. Новикова, Л. Р. Бялик, Е. В. Донцова // Проблемы мед. микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 103.
35. Жорж О. Н. Цитоморфологическая характеристика эпителия шейки матки при хроническом рецидивирующем кандидозе гениталий и бактериальном вагинозе / О. Н. Жорж, А. К. Мирзабалаева // Проблемы мед. микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 24–29.
36. Долго-Сабурова Ю. В. Генитальные и экстрагенитальные заболевания у женщин с хроническим рецидивирующим кандидозом гениталий / Ю. В. Долго-Сабурова, О. Н. Жорж, А. К. Мирзабалаева // Проблемы мед. микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 69–70.
37. Касаткин Е. В. Хронический кандидоз влагалища как маркер вторичного иммунодефицита при папилломавирусной инфекции / Е. В. Касаткин, Л. В. Лялина // Проблемы мед. микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 77–78.
38. Новые данные об этиологии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин в Санкт-Петербурге / Ю. В. Долго-Сабурова, О. Н. Жорж, И. В. Выборнова [и др.] // Проблемы мед. микологии. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 66.
39. Epidemiology of Candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study / A. M. Tortorano, J. Peman, H. Bernhardt [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2004. – V. 23, № 4. – P. 317–322.
40. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009 / M. A. Pfaller, G. J. Moet, S. A. Messer [et al.] // Antimicrob. agents Chemother. – 2011. – V. 55, № 2. – P. 561–566.
41. Kauffman C. A. Infections caused by fungi of the genus *Candida* yeast [Электронный ресурс] / C. A. Kauffman, K. A. Marr, A. R. Thorner. – Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/kandidoz20.htm>.
42. Ивахнюк Ю. П. Частота выделения *Candida spp.* от новорожденных и их биологические свойства / Ю. П. Ивахнюк, Т. В. Ивахнюк // Проблемы мед. микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 77.
43. Особенности иммунореактивности у больных с микогенной аллергией / А. В. Соколов, Е. В. Фролова, О. В. Аак [и др.] // Проблемы мед. микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 11–12.

Н. О. Вринчану

Кандидоз. Проблеми та перспективи антифунгальної терапії (частина I)

Огляд літератури узагальнює інформацію щодо захворювань, обумовлених умовно-патогенними грибами роду *Candida*, факторів ризику їхнього виникнення та розповсюженості.

Наведено дані щодо найпоширеніших поверхневих кандидозів, а саме уражень слизових оболонок, шкіри та нігтів, зазначено прояви таких патологій та їхніх основних збудників. Представлено

аналіз даних літератури щодо частоти виникнення, етіологічних факторів розвитку системних кандидозів (кандидемій, патологій внутрішніх органів) та летальності.

Особливу увагу приділено змінам клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих на кандидози різної локалізації та проблемі розвитку мікогенної алергії.

Представлені дані свідчать про здатність грибів роду *Candida* викликати широкий спектр клінічних патологій – від уражень шкіри та слизових оболонок до септичних станів з тяжким перебігом та високою летальністю, а основним фактором ризику їхнього розвитку є порушення місцевих або системних механізмів протиінфекційного захисту. Зазначено, що в більшості випадків збудником кандидозів є *C. albicans*, проте останніми роками зростає роль *C. non-albicans*: *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* тощо, які проявляють значно нижчу чутливість до антимікотиків, що призводить до зниження ефективності сучасних антифунгальних засобів та зумовлює необхідність розробки та впровадження нових підходів до фармакотерапії кандидозів.

Ключові слова: гриби, кандидози, мікози

Н. О. Врынчану

Кандидоз. Проблемы и перспективы антифунгальной терапии (часть I)

Обзор литературы обобщает информацию о заболеваниях, обусловленных условно-патогенными грибами рода *Candida*, факторах риска и частоте их возникновения.

Приведены данные по наиболее распространенным поверхностным кандидозам, а именно поражениям слизистых оболочек, кожи и ногтей, указаны проявления таких патологий и их основные возбудители. Представлен анализ данных литературы о частоте возникновения, этиологических факторах развития системных кандидозов (кандидемий, патологий внутренних органов) и летальности.

Особое внимание уделено изменениям клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у больных кандидозами различной локализации и проблеме развития микогенной аллергии.

Представленные данные свидетельствуют о способности грибов рода *Candida* вызвать широкий спектр клинических патологий – от поражений кожи и слизистых оболочек до септических состояний с тяжелым течением и высокой летальностью, а основным фактором риска их развития является нарушение местных или системных механизмов противоинфекционной защиты. Отмечено, что в большинстве случаев возбудителем кандидоза является *C. albicans*, однако в последние годы возрастает роль *C. non-albicans*: *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* и др., значительно менее чувствительных к антимикотикам, что приводит к снижению эффективности современных антифунгальных средств и обуславливает необходимость разработки и внедрения новых подходов к фармакотерапии кандидозов.

Ключевые слова: грибы, кандидозы, микозы

Н. О. Vrynchanu

Candidiasis. Challenges and perspectives of antifungal therapy (part I)

The review summarizes the current understanding of diseases caused by opportunistic fungi of *Candida* genus, their etiology, pathogenesis, risk factors and occurrence.

The most common superficial candidiases include lesions of the mucosae, skin and nails, caused by *C. albicans*, *C. non-albicans* and polymicrobial associations with dermatomycetes or bacteria. The data on the etiology, frequency of systemic candidiases (candidemia, invasive candidiases) and mortality rate due to these diseases are also presented.

Author emphasized the crucial importance of cellular and humoral immune system disorders for candidiasis development and indicated the problem of mycogenic sensitization.

The data presented suggest the *Candida spp.* ability to cause a wide range of clinical pathologies – from the skin and mucosal candidiasis to severe life-threatening sepsis. The main risk factor for candidiasis development is alteration of local or systemic anti-infectious defense mechanisms. It was noted that in most cases, the causative agent of candidiasis is *C. albicans*, but in recent years the frequency of less susceptible to antifungals *C. non-albicans* species (*C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* etc) is continuously increasing. Fungal resistance leads to reduction of current antimycotics' efficacy and necessitates the development and implementation of new approaches to candidiasis pharmacotherapy.

Key words: fungi, candidiasis, mycoses

Надійшла: 2 листопада 2016 р.

Контактна особа: Врынчану Ніна Олексіївна, доктор медичних наук, відділ фармакології протимікробних засобів, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ, вул. Е. Потье, 14, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 78 62. Електронна пошта: ninaoleks@yandex.ua

С. М. Дроговоз¹, С. Ю. Штриголь¹, А. В. Кононенко¹,
М. В. Зупанец¹, А. Л. Штробля²

Механизм действия карбокситерапии

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

²Ужгородский национальный университет

Ключевые слова: карбокситерапия, углекислый газ, оксигенация, гиперкапния, эффект Вериге-Бора

Новое фармакотерапевтическое направление в медицине – карбокситерапия (Carboxy therapy) занимается лечением многих заболеваний при помощи углекислого газа. Но, несмотря на 30-летний клинический опыт широкого ее применения, не до конца выясненным в фармакологическом портрете карбокситерапии остается механизм действия CO₂ на организм [1].

Без кислорода в тканях наступает гипоксия, и для ее устранения многие европейские и американские клиники, применяя карбокситерапию, предлагают так называемый метод «от обратного», введение CO₂ подкожно или внутрисосудисто [2]. Такой принцип действия карбокситерапии подобен гомеопатическому «Лечить подобное подобным»: устранять последствия кислородного голодания путем искусственного усиления его причины, так как гиперкапния всегда сопровождается гипоксией [1].

Фармакодинамика карбокситерапии связана с физиологическими свойствами углекислого газа: повышенное содержание его в тканях вызывает в организме стресс, а организм является самовосстанавливающейся и саморегулирующейся системой, которая может с помощью своих собственных резервов справляться со стрессовыми ситуациями [1, 3]. Углекислый газ – важнейший продукт клеточного дыхания, и поэтому в организме существуют множество сенсоров, регистрирующих концентрацию этого вещества. Сдвиг уровня CO₂ в любую сторону от физиологических значений запускает многочисленные адаптивные реакции. В частности, при гиперкапнии расширяются

сосуды и к тканям увеличивается приток крови, обогащенной кислородом; повышение концентрации CO₂ автоматически служит сигналом для усиления интенсивности дыхания и кровообращения; уменьшается напряжение и спазм мышц, что способствует обезболивающему и противовоспалительному действию, повышается сопротивляемость организма к вредным факторам [4, 5].

Перечисленные эффекты карбокситерапии обеспечиваются гуморальными, биохимическими, тканевыми механизмами. Во-первых, CO₂, возбуждая хеморецепторы в дуге аорты, а также в нейронах дыхательного центра, стимулирует дыхательный центр продолговатого мозга [5]. В результате этого усиливается внешнее дыхание. Одновременно за счет прямого рефлекторного действия CO₂ на рецепторы артериол происходит расширение периферических сосудов, усиление кровообращения и перераспределение крови в организме, нормализуется венозный отток, мобилизуется анаэробный энергетический обмен [3, 5].

Кроме того, при повышении концентрации CO₂ в крови (как и при снижении уровня O₂) в результате возбуждения аортальных и каротидных хеморецепторов увеличивается активность прессорной зоны сосудодвигательного центра, что способствует увеличению тонуса сосудов. Следовательно, влияние CO₂ на дыхание и артериальное давление имеет сложный характер: в нем взаимодействуют его центральное и периферическое действие, так как CO₂ является одним из гуморальных факторов, обеспечивающих постоянный тонус дыхательного и сосудодвигательного центров. Важным в гуморальной регуляции деятельности дыхательного центра является изменение кон-

центрации CO_2 в крови [6]. Так, при вдыхании газовой смеси, содержащей 5–7 % CO_2 , повышается концентрация CO_2 в артериальной крови, что приводит к увеличению легочной вентиляции в 6–8 раз и в результате концентрация CO_2 в альвеолярном воздухе возрастает на 1 %. Увеличение содержания CO_2 в альвеолах на 0,2 % вызывает увеличение вентиляции легких на 100 % [3, 4, 7]. Следовательно, роль CO_2 как главного регулятора дыхания проявляется в том, что недостаток его в крови приводит к уменьшению объема дыхания и даже к апное, а повышение концентрации – к увеличению вентиляции легких [3].

Таким образом, *первый механизм действия CO_2* связан с его опосредованным влиянием на дыхательный центр через рецепторы продолговатого мозга (центральные хеморецепторы) и сосудистые рефлексогенные зоны (периферические хеморецепторы), расположенные в дуге аорты (каротидный синус). В контроле за концентрацией CO_2 особую роль играют артериальные хеморецепторы, так как они ответственны за начальную реакцию на гиперкапнию [5]. Гиперкапническая стимуляция артериальных хеморецепторов носит постоянный характер. При повышении концентрации CO_2 в крови он диффундирует из сосудов головного мозга в спинномозговую жидкость и стимулирует центральные хеморецепторы [2, 4, 8]. В результате дыхание становится глубоким и вентиляция легких увеличивается. В регуляции дыхания функции центральных и периферических рецепторов постоянно дополняют друг друга, проявляя явление синергизма [9].

Второй механизм действия CO_2 при проведении карбокситерапии называется эффектом Вериге-Бора и связан с функцией легких, так как в процессе удаления CO_2 из организма через легкие увеличивается оксигенация гемоглобина. CO_2 – конечный продукт окислительных реакций в клетках организма: 99,5 % этого газа переносится кровью к легким и удаляется через них во внешнюю среду. Все клетки (нейроны, гепатоциты, кардиомиоциты, эпителиоциты и др.), независимо от выпол-

няемых ими функций, выделяют углекислый газ в качестве продукта жизнедеятельности [10, 11]. Введение экзогенного CO_2 вызывает разбалансировку физиологического соотношения концентраций CO_2/O_2 в легких, так как чем больше CO_2 удаляется с выдыхаемым воздухом, тем больше кислорода поступает в организм, что приводит к увеличению его концентрации в крови [11, 12]. Одна часть углекислого газа повышает более чем в 3 раза концентрацию кислорода в тканях [13].

Эти два механизма действия CO_2 приводят к расширению сосудов, увеличению кровотока в артериолах и капиллярах, лучшей оксигенации тканей, к стимуляции липолитических процессов в жировой ткани и многим другим положительным физиологическим эффектам CO_2 [3, 5, 11].

Третий механизм действия CO_2 связан с химической реакционной способностью этой молекулы. Он несколько сложнее, чем реакции, связанные с кислородом. Молекула CO_2 термодинамически относительно стабильна, кинетически довольно инертна, поэтому для участия ее в химических реакциях необходима предварительная активация CO_2 [9, 13]. В настоящее время известно много способов активации молекулы CO_2 . К основным из них можно отнести электрокаталитическое и фотохимическое восстановление и координацию CO_2 с комплексами переходных металлов (Mg, Zn) [15]. Кроме того, в биохимических механизмах переноса или связывания молекулы CO_2 участвуют NH-содержащие ферменты, а также кофермент биотина (витамина H). Общим в механизме действия NH-содержащих ферментов является промежуточное образование карбаматной группы. При переносе CO_2 кровью часть его взаимодействует в эритроцитах с гемоглобином, образуя карбгемоглобин. Связывание CO_2 с гемоглобином *in vivo* осуществляется нуклеофильными N⁻центрами, но эта способность CO_2 присоединяться к нуклеофильным центрам наблюдается также *in vitro* [5, 11, 16].

Реакции ассоциации и диссоциации CO_2 с веществами крови в организме

сопряжены и взаимодействуют с химическими реакциями связывания и высвобождения кровью кислорода. Парциальное давление CO_2 в артериальной крови, поступающей в капилляры тканей, составляет 40 мм рт. ст. В клетках же, расположенных около этих капилляров, давление CO_2 значительно выше, так как CO_2 непрерывно образуется как конечный продукт метаболизма. В связи с этим растворенный в цитоплазме клеток CO_2 диффундирует из-за положительного градиента напряжения через мембрану клеток в интерстициальную жидкость, а оттуда в капилляры [3, 5]. В крови некоторое количество CO_2 остается неизменным, но большая его часть преобразовывается в угольную кислоту: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$. Эта реакция в плазме крови протекает медленно. В эритроцитах же ее скорость увеличивается примерно в 10 тысяч раз ферментом карбоангидразой. Это внутриклеточный фермент. Поэтому реакция гидратации с высокой скоростью осуществляется в эритроцитах после того, как CO_2 диффундирует туда из плазмы крови [9, 11]. Следующей реакцией, обеспечивающей связывание CO_2 , является диссоциация слабой кислоты H_2CO_3 на ионы бикарбоната и водорода: $\text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. Гематоэнцефалический барьер относительно непроницаем для ионов H^+ и HCO_3^- , но свободно пропускает молекулярный CO_2 . Тогда как в цитоплазме эритроцита в результате этой реакции накапливаются ионы бикарбоната (HCO_3^-), что ведет к концентрационному градиенту, направленному из цитоплазмы эритроцита в плазму крови. Если при этом не изменяется равновесие в распределении электрических зарядов на наружной и внутренней поверхности цитоплазматической мембраны эритроцита, то бикарбонатные ионы диффундируют в положительном направлении градиента. Для обеспечения диффузии CO_2 одновременно с выходом каждого иона HCO_3^- должен происходить либо выход из цитоплазмы эритроцита одного катиона, либо вход одного аниона. Цитоплазматическая мембрана эритроцита практически непроницаема для катионов и сравнительно легко пропу-

скает небольшие анионы [4, 5, 11]. В результате выход из эритроцита ионов HCO_3^- сопровождается быстрым поступлением в цитоплазму ионов хлора, Cl^- . Этот процесс обмена называют переносом хлора, chloride shift (перенос Хамбургера, ложная калька – «хлоридный сдвиг»), явление открыто в 1892 году датским физиологом Хамбургером [3, 5].

По мере поступления CO_2 в цитоплазму эритроцита постоянно образуются не только ионы HCO_3^- , но также ионы H^+ . Это могло бы сопровождаться изменением pH эритроцита. Однако этого не происходит из-за особых свойств гемоглобина [11, 16]. Последний, будучи амфотерным веществом, обладает буферной емкостью. Кроме того, восстановленный гемоглобин обладает свойствами слабой кислоты более, чем оксигемоглобин, и поэтому он может присоединять дополнительное количество ионов водорода: $\text{HbO}_2^- \rightarrow \text{O}_2 + \text{Hb}^- \rightarrow \text{HHb}^+ + \text{H}^+$ [5, 11].

CO_2 -буфер имеет значительный резерв: чем выше уровень CO_2 в крови, тем более стабилен кислотно-щелочной баланс, а низкий уровень CO_2 свидетельствует о смещении данного баланса в кислую сторону [5, 10, 11]. Увеличение системной концентрации CO_2 может быть полезным в лечении злокачественных опухолей, так как приводит к уменьшению внутриопухолевого и перитуморального ацидоза и, как следствие, к ингибированию роста опухолей [12].

Следовательно, углекислый газ является своеобразным пейсмейкером кровообращения в организме: когда клетки крови подвергаются воздействию высоких концентраций CO_2 , процесс газообмена (CO_2 и O_2) заметно усиливается и повышается интенсивность кровообращения в области его введения [2, 4].

Поскольку углекислый газ является мощным естественным вазодилататором (снижает базальный тонус артериол и способствует усилению кровотока), карбокситерапию организм интерпретирует как дефицит кислорода и реагирует путем увеличения не только потока крови, но и ФРЭС (фактор роста эндотелия сосудов), который стимулирует неангиогенез, что в долгосрочной перспек-

тиве улучшает кровоснабжение [5, 17, 18]. Введение CO_2 подкожно улучшает на продолжительное время кровообращение сосудов мозга и сердца. CO_2 , усиливая обмен веществ в головном мозге, повышает умственную работоспособность и имеет уникальный эффект, заключающийся в удалении из подкорки застойных очагов возбуждения, тем самым «стирая» память о старых стрессах. Под действием CO_2 уменьшается нервная возбудимость, нормализуется сон [19, 20]. Установлено, что CO_2 оказывает прямое действие на ионные каналы: снижает их проницаемость и увеличивает сопротивление мембраны. В месте введения CO_2 изменяет чувствительность нервных окончаний, релаксирует мышечные волокна, улучшает трофику тканей, активирует местные защитные процессы [14, 19].

При повторном инвазивном введении CO_2 это действие распространяется и на окружающие ткани. Также повышается сопротивляемость организма к неблагоприятным факторам окружающей среды за счет выраженного антиоксидантного действия CO_2 [18].

В ответ на локальное действие CO_2 в коже изменяется интенсивность кровотока, клеточная пролиферация, течение иммунных и воспалительных реакций. Эластин, гиалуроновая кислота и коллаген являются основными элементами волокнистой дермы [13, 17]. Кожа воспринимает подкожные и внутрикожные инъекции CO_2 как гипоксию и реагирует на этот сигнал мгновенно. В месте инъекции CO_2 возникает состояние локальной гиперкапнии, что вызывает расширение сосудов, приток крови с кислородом, усиление обменных процессов и выведение метаболитов из клеток, повышение скорости регенерации клеток и сжигания жиров, усиленный синтез коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты, улучшается лимфодренаж и выведение межклеточной жидкости, уменьшаются воспалительные процессы кожного покрова и начинается процесс восстановления клеток (омолаживание) [5, 21, 22].

Под действием карбокситерапии тромбоциты освобождают факторы, присутствующие в альфа-гранулах, что

способствует ускорению репарации и регенерации клеток эндотелия [23]. Если при карбокситерапии введенный углекислый газ выводится из организма через легкие и почки уже через 30 минут, то процессы, запущенные им, замедляются только к концу 2–3 недели. Поэтому карбокситерапия – это метод лечения «от противного»: от гипоксии к омоложению, выздоровлению. Ранее в косметологии не существовало альтернативы хирургическим подтяжкам и блефаропластике [1]. В настоящее время альтернативой последней является карбокситерапия. При подкожном введении CO_2 происходит стимуляция фибробластов, а это, в свою очередь, положительно сказывается на процессах неокollaгеногенеза, что является одним из важных механизмов омоложения кожи [18, 23, 24]. Вовлечение более глубоких слоев кожи ведет к продолжительной и постоянной выработке коллагена и как следствие – к общей подтяжке лица: подтягиваются веки, щеки и шея. На этом механизме основан самый выраженный эстетический результат карбокситерапии – повышается упругость кожи, устраняется ее дряблость [13, 21].

По данным последних исследований, целлюлит – очаговое фиброзно-дистрофическое изменение подкожно-жировой клетчатки: в результате накопления токсинов, воды и жиров возникает фиброзное уплотнение соединительной ткани («апельсиновая корка») [17, 25]. Механизм действия CO_2 при целлюлите тоже связан с его положительным микроциркуляторным влиянием на измененную сеть микроартерий, вен и лимфатических сосудов, пересекающих соединительную ткань [26]. Так, если эта микроциркуляторная система дает сбой, то нарушается питание тканей, накапливаются токсины и появляются отеки, узелки и ретракция кожи. Основной причиной целлюлита, растяжек, темных кругов под глазами и многих других патологических процессов в организме является нехватка в тканях кислорода из-за недостатка циркуляции крови [25]. При дозированном инвазивном введении углекислого газа кислородное голодание еще

больше усиливается. Организм, быстро реагируя на очень высокую концентрацию CO_2 , усиливает крово- и лимфообращение в месте введения CO_2 , начинают активно выводиться токсины, уменьшается отечность, усиливаются процессы липолиза и оксигенации [27].

Углекислый газ, введенный в подкожную жировую клетчатку, при целлюлите работает сразу в четырех направлениях:

1. Адипоциты попадают в своеобразную « CO_2 камеру», в которой они впоследствии уничтожаются активно поступающим в ткани кислородом.
2. В процессе карбокситерапии CO_2 поступает в подкожную жировую клетчатку под давлением, которое механически разрушает жировые клетки. Жировые клетки очень чувствительны к инъекциям CO_2 .
3. Липидные вакуоли, освобожденные от адипоцитов, элиминируются макрофагами.
4. CO_2 , диффузно распределяясь в подкожной клетчатке, вызывает расширение сосудов, что устраняет застой лимфы и венозной крови в тканях и улучшает выведение токсинов [14, 22, 26, 27].

В результате этих механизмов происходит разрушение подкожных жировых клеток, уменьшение отеков, застойных явлений, восстанавливаются эластичность и тонус кожи [18].

Есть еще и другие механизмы действия CO_2 при целлюлите. В жировых клетках преобладают бета-адренорецепторы, возбуждение которых усиливает естественный процесс липолиза. Под действием карбокситерапии повышается чувствительность бета-адренорецепторов к адреналину, что ведет к усилению естественного процесса липолиза. Кроме того, CO_2 непосредственно участвует в гидролизе липидов в жировой ткани за счет активизации цАМФ, который в свою очередь стимулирует липазу [4, 13].

Предполагается также, что антицеллюлитный механизм действия CO_2 связан с гиперкапнией (эффект Бора). Данный эффект оказывает положительное влияние на физиологические окислительно-липолитические процессы, а

активация кровообращения способствует оксигенации подкожной жировой клетчатки, что улучшает процесс удаления токсинов [11, 17].

Стрии (растяжки) – это внутренние разрывы кожи (кожного коллагена), которые заполняются соединительной тканью. При введении углекислого газа в область стрии фибробласты начинают активно вырабатывать коллаген, который постепенно «закрывает» дефект кожи, улучшается микроциркуляция и поступление кислорода в ткани. Кроме того, фибробласты способствуют синтезу не только коллагена, но и эластина, протеогликана и энзимов, а гипероксигенация тканей вызывает постепенную репигментацию растяжек [24]. Синтез новых молекул межклеточного матрикса (коллагена, гиалуроновой кислоты и эластина) повышает эластические свойства дермы, то есть проявляется лифтинг-эффект, увлажнение кожи и повышение ее тургора. Инъекции CO_2 в области стрий кожи вызывают локальный отек, который исчезает в течение двух-трех минут, но заметно улучшается внешний вид кожи: уменьшаются гофрированные и морщинистые проявления, улучшается цвет, она становится упругой [17, 24].

Этот же принцип механизма действия карбокситерапии имеет место при рубцах, шрамах и следах от акне. Кроме того, в шрамах от угревой сыпи инъекции CO_2 способны сломать волокнистые перегородки, оттягивая их от поверхности кожи. Эта «поломка» фиброзных трабекул вызывает размягчение рубца [13, 14, 17].

В дополнение к вышесказанному, инъекции CO_2 способствуют новому синтезу коллагена, что исправляет дефект тканей под шрамами. Однако это действие CO_2 проявляется медленнее в сравнении с другими его эффектами [1, 6].

Эффект карбокситерапии состоит также в том, что она стимулирует неактивные волосяные фолликулы. После введения CO_2 в проблемную зону усиливается кровоснабжение и питание волосяных фолликулов. Этот эффект позволяет использовать карбокситерапию при облысении [12, 14].

Основной мишенью действия карбокситерапии в ортопедии являются зоны гиперестезии Захарьина-Геда, триггерные точки, зоны миофибралгии, точки акупунктуры. С позиции китайской традиционной медицины, при раздражении CO₂ точек акупунктуры рефлекторно происходит расширение сосудов и усиливается оксигенация тканей, соответственно ослабляются болезненные ощущения, устраняются функциональные расстройства опорно-двигательного аппарата [9, 19]. После инвазивного введения CO₂ в ткани в области суставов происходит раздражение этих зон, которые после сигнализации об этом в ЦНС вызывают положительную рефлекторную эфферентную реакцию на сегментно расположенные органы. При хронических воспалительных и дегенеративных заболеваниях суставов CO₂ действует на эти рефлексогенные зоны, с которых можно влиять на многие внутренние органы, а также на опорно-двигательный аппарат [1, 3]. Так, инъекции CO₂ вокруг суставов за счет рефлекторного многостороннего импульсного действия вызывают снижение тонуса претерминальных и терминальных артериол и капилляров, улучшают оксигенацию суставов, изменяют активность нервных окончаний, а за счет расширения сосудов и релаксации мышечных волокон приводят к улучшению трофики суставов, спазмолитическому, болеутоляющему и противовоспалительному эффекту [1, 16]. При повторном введении CO₂ это действие распространяется на окружающие ткани. В клинике позвоночника доктора Разумовского (г. Санкт-Петербург) углекислый газ вводится в ткани вокруг позвоночника и суставов [9].

Довольно распространенной причиной боли является миофасциальный синдром, при котором анальгезирующее и спазмолитическое действие CO₂ достигается благодаря изменению активности нервных окончаний, вазодилатации, релаксации мышечных волокон и улучшению трофики в месте локального действия CO₂ [6]. Давление газового пузыря CO₂ вызывает поток импульсов с барорецепторов, а быстрое изменение pH в щелочную сторону в

месте инъекции также влияет на хеморецепторы (болеутоляющее и спазмолитическое действие). Одновременно происходит локальное расширение сосудов и ускорение микроциркуляции, обусловленные уменьшением количества ионов кальция Ca²⁺ (образованием бикарбоната кальция при диссоциации угольной кислоты), и расслаблением мышечных волокон сосудов. При значении pH 6,8 и менее увеличивается проницаемость стенок капилляров, а при pH 6,5 и менее снижается прочность коллагеновых волокон. Кроме того, сама инъекция CO₂ сопровождается умеренной ноцицепцией (вызывает «физиологическую боль») [9, 19]. Полагают, что обезболивающее действие инъекций углекислого газа связано также с синтезом эндорфинов. Не последнюю роль играет и плацебо-эффект. Выделение эндорфинов и плацебо-эффект находятся в тесном синергизме [9]. Следовательно, действуя целенаправленно в области сустава углекислый газ улучшает кровоток, насыщает ткани сустава кислородом, оказывая анальгезирующее, противовоспалительное и антиоксидантное действие [1, 15].

Таким образом, механизм карбокситерапии (метода транспортировки высокой концентрации молекулярного CO₂ в слои эпидермиса и мягкие ткани) включает основные механизмы адаптации гомеостаза, то есть способствует переходу организма на более выгодные пути поддержания обмена веществ. В результате усиливаются все виды обмена (углеводный, жировой, белковый, электролитный), репаративные и метаболические процессы в органах. Так как CO₂ способствует оксигенации тканей, усиливаются биохимические процессы, связанные с пролиферацией фибробластов и функцией защитных механизмов [7, 9, 12]. За счет восстановления оксигенации и усиления обменных процессов на клеточном уровне происходит стимуляция фибробластов, которые являются продуцентами интерферонов, последние связаны со специфическими рецепторами на поверхности клеток. В результате этого запускаются сложные внутриклеточные сигнальные

механизмы и быстрая активация транскрипции генов. Стимулированные интерферонами гены модулируют мощные физиологические и биохимические эффекты, включая подавление пролиферации клеток (ингибирующих рост злокачественных клеток) и коррекцию иммуномодуляции (стимуляции защитных свойств организма). Данные механизмы важны при онкологических заболеваниях и для повышения устойчивости клеток, пораженных вирусами. Кроме того, интерфероны стимулируют продукцию кортизола, который оказывает противовоспалительное действие [28].

Наряду с решением локальных проблем, CO_2 оказывает системное действие на организм (спазмолитическое, миорелаксирующее, анальгезирующее, реологическое, антиоксидантное, противо-

воспалительное), а повышая уровень тканевой оксигенации, улучшает трофику тканей. Резорбтивное действие CO_2 начинается с экстерорецепторов и заканчивается внутренними органами. Однако карбокситерапия не только устраняет мышечно-сосудистый спазм, купирует миофасциальный болевой синдром, ликвидирует венозно-интерстициальный лимфатический застой, улучшает трофику тканей, но и способствует тканевой детоксикации, повышает местный кожный и системный иммунитет, улучшает самочувствие, повышает работоспособность и качество жизни [1, 14, 18, 19, 27]. Поэтому карбокситерапия как инновационный лечебный метод за счет гемодинамических, тканевых и биохимических механизмов действия CO_2 используется для лечения многих заболеваний.

1. Карбокситерапия – альтернатива традиционной фармакотерапии / С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, М. В. Зупанец [и др.] // *Клінічна фармація*. – 2016. – № 1. – С. 12–17.
2. The effect of hypercapnia on resting and stimulus induced MEG signals / E. L. Hall, I. D. Driver, P. L. Croal [et al.] // *NeuroImage*. – 2011. – V. 58. – P. 1034–1043.
3. Физиологические свойства CO_2 – обоснование уникальности карбокситерапии / С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, М. В. Зупанец [и др.] // *Медицина та клінічна хімія*. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 112–116.
4. Carboxytherapy: effects on microcirculation and its use in the treatment of severe lymphedema / V. Varlaro, G. Manzo, F. Mugnaini [et al.] // *Acta Phlebologica*. – 2007. – V. 8, № 2. – P. 79–91.
5. Correction for blood pressure improves correlation between cerebrovascular reactivity assessed by breath holding and 6 % CO_2 breathing / K. Prakash, D. S. Chandran, R. Khadgawat [et al.] // *The Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2014. – V. 23. – P. 630–635.
6. Clinical evidence of subcutaneous CO_2 insufflations: a systematic review / T. Brockow, T. Hausne, A. Dillner, K. L. Reasch // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. – 2000. – V. 6, № 5. – P. 391–403.
7. *De Goursac C. La carboxytherapie / C. de Goursac // Le Journal de Medicine Esthetique et Chirurgie Dermatologique*. – 2010. – № 145. – P. 11–19.
8. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? / F. Vallee, B. Vallet, O. Mathe [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2008. – V. 17. – P. 2218–2225.
9. Румянцева Е. Карбокситерапия от общего к частному / Е. Румянцева, С. Блидар // *Иньекционные методы в косметологии*. – 2010. – № 1. – С. 46–52.
10. The effect of carbon dioxide therapy on composite graft survival / E. F. Duraes, L. Duares, F. C. Carneiro [et al.] // *Acta Cirurgica Brasileira*. – 2013. – V. 28, № 8. – 589 с.
11. *Jensen F. B. Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O_2 and CO_2 transport / F. B. Jensen // Acta Physiologica Scandinavica*. – 2004. – V. 182, № 3. – P. 215–227.
12. *Campos V. Carboxytherapy: the Brazilian experience / V. Campos, L. Bloch, T. Cordeiro // Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2007. – V. 56, № 2 – Suppl. 2. – P. AB196.
13. *Зеленкова Г. Карбокситерапия – неинвазивный метод эстетической медицины и дерматологии / Г. Зеленкова // Дерматология для практики*. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 72–74.
14. *Zenker S. Carboxytherapy – carbon dioxide injections in aesthetic medicine / S. Zenker // Dermal rejuvenation*. – 2012. – P. 42–50.
15. *Valaro V. La carbossiterapia / V. Valaro, C. A. Bartoletti // La Medicina Estetica*. – Roma, 2005. – V. 29, № 3. – P. 417–438.
16. *Lopez J. C. Carbon dioxide therapy / J. C. Lopez // Abstracts of 5th European Congress of Aesthetic Medicine*. – Krakow, 2006. – abstract on CD.
17. *Koutna N. Carboxytherapy in Aesthetic Medicine / N. Koutna*. – Berlin : Springer-Verlag, 2011. – P. 547–576.

18. Koutna N. Carboxytherapy: a new noninvasive method in aesthetic medicine / N. Koutna // Časopis lékařů českých. – 2006. – № 145. – P. 841–843.
19. Андріюк Л. В. Застосування вуглекислого газу в медичній реабілітації: методичні рекомендації / Л. В. Андріюк, О. Р. Зав'ялова, Н. В. Мацко. – Л., 2014. – 206 с.
20. On the psychotropic effects of carbon dioxide / A. Colasanti, G. Esquivel, K. Schruers, E. Griez Curr // Current Pharmaceutical Design. – 2012. – V. 18. – P. 5627–5637.
21. Ferreira J. C. Increase in collagen turnover induced by intradermal injection of carbon dioxide in rats / J. C. Ferreira, A. Haddad, S. A. Tavares // Journal of drugs in dermatology. – 2008. – V. 7, № 3. – P. 201–206.
22. Carbon dioxide therapy in the treatment of localized adiposities: clinical study and histopathological correlations / C. Brandi, C. D'Aniello, L. Grimaldi [et al.] // Aesthetic Plastic Surgery. – 2001. – V. 25, № 3. – P. 170–174.
23. Carbon dioxide therapy increases capillary formation on random pedicled skin flaps in the rat / A. Sönmez, M. Yaman, O. Yalçin [et al.] // An international journal of surgical reconstruction. – 2009. – V. 62, № 7. – P. 236–237.
24. Subcutaneous carboxytherapy injection for aesthetic improvement of scars / R. Nach, H. Zandifar, R. Gupta, J. Hamilton // Ear, nose and throat journal. – 2010. – V. 89, № 2. – P. 64–66.
25. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis / C. M. Lee, R. R. Huxley, R. P. Wildman, M. Woodward // Journal of Clinical Epidemiology. – 2008. – V. 61, № 8. – P. 648–653.
26. Cytometric evaluation of abdominal subcutaneous adipocytes after percutaneous CO₂ infiltration / C. S. Costa, J. P. Otoch, M. C. Seelaender [et al.]. – The Journal of the Brazilian College of Surgeons. – 2011. – V. 38, № 1. – P. 015–022.
27. Lee G. S. Carbon dioxide therapy in the treatment of cellulite: an audit of clinical practice / G. S. Lee // Aesthetic Plastic Surgery. – 2010. – V. 34, № 2. – P. 239–243.
28. Дроговоз С. М. Фармакологія в помощь студенту, провизору и врачу / С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, Е. Г. Щекина. Учебник-справочник. – Харьков : Титул, 2013. – 900 с.

С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, А. В. Кононенко, М. В. Зупанец, А. Л. Штробля
Механизм действия карбокситерапии

Существует три основных механизма действия CO₂ в организме. Во-первых, CO₂ стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга. CO₂ оказывает влияние на дыхательный центр опосредованно через рецепторы продолговатого мозга (центральные хеморецепторы) и сосудистые рефлексогенные зоны (периферические хеморецепторы). Вторым механизмом действия CO₂ называется эффект Вериги-Бора и связан с функцией легких, так как в процессе удаления CO₂ из организма через легкие увеличивается оксигенация гемоглобина. Третий механизм действия CO₂ связан с химической реакционной способностью CO₂, образованием карбаматной группы, синтезом легко диссоциирующей угольной кислоты и поддержанием кислотно-щелочного баланса. Предполагается также механизм действия CO₂, связанный с гиперкапнией (эффект Бора).

Таким образом, механизм карбокситерапии (метода транспортировки высокой концентрации молекулярного CO₂ в слои кожи и мягкие ткани) распространяется на основные механизмы адаптации гомеостаза, то есть способствует переходу организма на более выгодные пути поддержки энергетического обмена: стимулирует репаративные и биохимические процессы в органах.

Ключевые слова: карбокситерапия, оксигенация, гиперкапния, эффект Вериги-Бора

С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, А. В. Кононенко,
М. В. Зупанец, А. Л. Штробля
Механизм дії карбокситерапії

Існує три основні механізми дії CO₂ в організмі. По-перше, CO₂ стимулює дихальний та судиноруховий центри довгастого мозку. CO₂ впливає на дихальний центр опосередковано через рецептори довгастого мозку (центральні хеморецептори) і судинні рефлексогенні зони (периферичні хеморецептори). Другий механізм дії CO₂ називається ефектом Вериги-Бора і пов'язаний з функцією легень, так як в процесі видалення CO₂ з організму через легені збільшується оксигенация гемоглобіну. Третій механізм дії CO₂ пов'язаний з хімічною реакційною здатністю CO₂, утворенням карбаматної групи, синтезом легко дисоціюючої вугільної кислоти та підтриманням кислотно-лужного балансу. Передбачається також механізм дії CO₂, пов'язаний з гіперкапнією (ефект Бора).

Таким чином, механізм карбокситерапії (методу транспортування високої концентрації молекулярного CO₂ у шари шкіри та м'які тканини) розповсюджується на основні механізми адаптації гомеостаза, тобто сприяє переходу організму на більш вигідні шляхи підтримки енергетичного обміну: стимулює репаративні та біохімічні процеси в органах.

Ключові слова: карбокситерапія, оксигенация, гіперкапнія, ефект Вериги-Бора

**S. M. Drogozov, S. Yu. Schtrygol', A. V. Kononenko,
M. V. Zupanets, A. L. Schtroblya**

The mechanism of carboxytherapy action

There are three main mechanisms of action of CO₂ in the body. Firstly, CO₂ stimulates the respiratory and vasomotor centers of the medulla oblongata. CO₂ influences on the respiratory center indirectly through the receptors of the medulla oblongata (central chemoreceptors) and vascular reflexogenic zones (peripheral chemoreceptors). The another mechanism of action of CO₂ is called Verigo-Bohr's effect and it is associated with lung function, oxygenation of hemoglobin increases in the process of removing of CO₂ from the body through the lungs. The third mechanism of action of CO₂ associated with the chemical reactionary capacity of CO₂, formation of carbamate group, synthesis of readily dissociative carbonic acid and maintenance of acid-alkaline balance. It is also assumed the mechanism of action of CO₂, associated with hypercapnia (Bohr's effect).

Thus mechanism of carboxytherapy (method of transport of high concentration of carbon dioxide in the layers of the skin and soft tissues) extends to basic adaptation mechanisms of homeostasis, i. e. it contributes to transition of the organism to more profitable ways of energy metabolism support; stimulates reparative and biochemical processes in the organs.

Key words: carboxytherapy, oxygenation, hypercapnia, Verigo-Bohr's effect

Надійшла: 23 лютого 2016 р.

Контактна особа: Дрогозов Світлана Мефодіївна, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології та лікарської токсикології, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Куліковська (Мельникова), м. Харків. Тел.: + 38 057 706 30 69.
Електронна пошта: farmacol@nuph.edu.ua

В. І. Кальченко, М. В. Вовк, Р. В. Родік, О. К. Ярош

Нейродіабет та шляхи його фармакотерапії

Інститут органічної хімії Національної академії наук України, м. Київ

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, тіазоліндіони, когнітивні порушення

Останніми роками цукровий діабет (ЦД) у розвинених країнах займає третє місце після серцево-судинних і онкологічних хвороб [1, 2]. У США на діабет хворіє 25 800 000 осіб різного віку, що складає майже 8,3 % від усього населення, а потенційна захворюваність на цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) сягає майже 26,9 % серед населення віком 65 років і старше. На ЦД-2 припадає понад 90 % випадків діабету в США та в багатьох інших розвинених країнах. Враховуючи частоту, з якою ЦД-2 розповсюджується світом, особи з ЦД-2, особливо похилого віку, можуть опинитися в групі підвищеного ризику щодо хвороби Альцгеймера (ХА), тому вкрай важливою є розробка ефективних фармакологічних стратегій з профілактики та лікування цих, як вважають, споріднених захворювань: ЦД-2 і ХА.

Поширеність ЦД-2 в Україні збільшилася на 26 % у 2005–2010 роках [3, 4]. Частіше ЦД виявляють серед населення промислово розвинених регіонів, однак, показник поширеності ще більше залежить від стану його профілактики (насамперед від раннього активного виявлення хворих на ЦД-2). Спостерігають також значне зростання кількості нових зареєстрованих випадків захворювання на ЦД: від 194,8 на 100 тис. населення в 2005 році до 249,8 – у 2010 році, тобто на 23,7 % протягом 5 наступних років.

У більшості країн на ЦД-2 страждають мінімум 250 млн осіб, а до 2030 року експерти вважають, що кількість зросте майже до 370 млн. Смертність від ЦД пов'язана з ускладненнями, основними з яких є порушення пам'яті (переважно короткострокової), ураження психіки (в основному – депресія, нічні кошмари), гіпо- та гіперглікемія,

підвищена чутливість до інфекційних хвороб, периферичні нейропатії, мікро- та макроваскулярні порушення. У дорослих у віці 20–74 років ЦД є основною причиною сліпоти, нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок та ниркової недостатності [5]. Це підтверджено експериментальними та клінічними даними [6, 7]. Розлади пам'яті при ЦД спостерігаються в 17,4–84,0 % хворих, що проявляється ослабленням активної уваги, пригніченням її концентрації, погіршенням запам'ятовування поточних подій та ін. [8].

ЦД нині в основному поділяють на 2 види: ЦД першого (ЦД-1) та другого (ЦД-2) типу, хоча все частіше говорять і про 3 тип (ЦД-3) – діабет центральної нервової системи (ЦНС), або нейродіабет [9–14].

ЦД-1 – імуноопосередкована або ідіопатична деструкція бета-клітин підшлункової залози, що призводить до абсолютної інсулінової недостатності [15]. Це основний тип ЦД, що трапляється в дитячому й підлітковому віці. Частота первинної захворюваності на ЦД-1 з віком знижується. При цьому типі діабету в першу чергу порушується діяльність підшлункової залози – головного органу, що відповідає за синтез і виділення в кров гормона інсуліну. Таке захворювання вдається достатньо успішно лікувати замісною терапією, вводячи парентерально екзогенний інсулін.

ЦД-2 або інсулінонезалежний ЦД характеризується прогресуючим порушенням функції β -клітин підшлункової залози на фоні розвитку інсулінорезистентності та відносної його нестачі, внаслідок чого розвивається надмірна спрага, часте сечовипускання, постійне відчуття голоду; тривалість життя скорочується принаймні на 7–10 років [16–19]. У разі маніфестації ЦД-2 секреція інсуліну знижується на 50 %, чутливість до інсуліну – на 70 % [20].

Але зниження чутливості до інсуліну можна пояснити не тільки меншою чутливістю периферичних органів, але й зменшенням його продукції підшлунковою залозою внаслідок зниженого попиту в організмі, коли вироблений інсулін не споживається повністю, а тільки частково, та його використання зменшується на 70 %.

Лікування ЦД-2 за останніми домовленостями (2010 р.) поділяють на 3 етапи. Лікування ЦД-2 на першому етапі розпочинають з корекції способу життя (рекомендації щодо підвищення фізичної активності та дотримання дієтичного режиму) і призначення фармакологічних препаратів «золотого стандарту» – похідних бігуаніду метформіну та сульфонаміду – похідного тіазоліндіону (ТЗД) – глібенкламіду.

Внесені в 2010 році корективи включають можливість (але не обов'язковість) застосування препаратів інгібіторів дипептидилпептидази-4 (DPP4), глюкагонподібного пептиду-1 (GLP-1), альфакозидазних інгібіторів (AGI), тіазоліндіонів (ТЗД, глітазонів), зокрема, препарату піоглітазону.

Якщо після 2–3 місяців глікозильований гемоглобін (HbA1c) залишається на рівні $\geq 7\%$, то рекомендується перейти до другого етапу. На ньому зберігаються рекомендації з вільного вибору другого препарату після метформіну – від базального інсуліну до похідних сульфонілсечовини (глібенкламід) або похідного глітазонів – піоглітазону. При значеннях HbA1c більше, ніж $\geq 8,5\%$ і наявності постпрандіальної гіперліпідемії та гіперглікемії звичайно рекомендовано починати не з базального інсуліну, а з базис-болусної терапії.

Ускладнення ЦД виникають внаслідок безпосередньої дії гіперглікемії на тканини (нейро-, ретино-, нефро-, мікроангіопатія і т.ін.), а їхнє формування залежить від тривалості та періоду захворювання. Протягом останніх десятиліть стрімко зростає число хворих на ЦД-2 («неінфекційна епідемія ЦД-2» за виразом ВООЗ), відбувається «помолодіння» ЦД-2, тривалість життя хворих за умов гіперглікемії весь час намагаються подовжити.

Однак, не дивлячись на всі досягнення діабетології, пов'язані з контролем рівня голодної (до приймання їжі) та постпрандіальної глікемії і глікогемоглобіну (HbA1c), ускладнення ЦД стають дедалі частіше однією з основних проблем для здоров'я населення та практичної медицини. За даними ВООЗ, щорічно в світі реєструється біля 3,2 млн смертей, пов'язаних з ускладненнями та побічними наслідками діабету.

Одним з ускладнень ЦД-2 є порушення функції ЦНС. Хоча натепер зв'язок між психічними порушеннями за діабету (ЦД-2) і пам'яттю (частіше при ХА) тільки запропоновано, невідомим є механізм, за допомогою якого резистентність до інсуліну в мозку виникає як у осіб з втратою пам'яті за ЦД-2, так і за ХА [21, 22]. У наведених дослідженнях показано, що фосфорилювання, зокрема, амінокислоти серину IRS-1 (IRS-1pSer), є загальним для обох захворювань. Мозкова тканина пацієнтів з ХА мала підвищений рівень IRS-1pSer і активувалася JNK, аналогічно тому, що відбувається в периферичних тканинах у хворих на цукровий діабет, особливо на ЦД-2. Встановлення молекулярних механізмів порушення регуляції передачі сигналів інсуліну в хворих на ЦД-2 і ХА відкриє можливості для створення нових препаратів для лікування хворих на обидві патології. Але натепер фармакологічних досліджень щодо ефективності антиамнестичних препаратів при порушеннях пам'яті при обох патологіях недостатньо, і вони стосуються переважно позитивної дії ноотропних препаратів та похідних ТЗД, розиглітазону та сучасного піоглітазону. Тривалий час існувала точка зору про необхідність досягнення цільових цифр глікемії в діабетичних хворих для попередження та лікування пізніх ускладнень ЦД. Декілька досліджень на великих вибірках хворих з тривалим перебігом ЦД поставили під сумнів вірність такого висновку. У будь-якому разі зниження рівня HbA1c до значень 6,4–6,9 % суттєво не позначилося на ризику розвитку інфаркту міокарда чи інсульту [23–26]. Тим не менш, багаторічний досвід лікування хворих на діабет і досягнення стану, близького до еуглікемії, свідчить

про зменшення ризику ускладнень ЦД-2, можливо, за рахунок дії механізму «гіперглікемічної» пам'яті [27–28].

Наразі перспективною хімічною групою, похідні якої сприяли покращанню пам'яті при її згасанні внаслідок дії спеціальних амнестичних факторів, є активатори з групи ТЗД. За результатами експериментальних досліджень, навіть через 8 тижнів після введення та пошкодження прекурсором бета-амілоїду сигнальних шляхів нейронів гіпокампу, аналог протеїну P-165 відновлював активність гіпокампальних нейронів завдяки введенню першого препарату з групи ТЗД, спочатку застосованого тільки для лікування ЦД розиглітазону. Він покращував мнестичні показники як при ЦД-2, так і при ХА [29].

Адміністрація США з контролю за продуктами харчування і ліками (FDA) дала статус пришивдшеного розгляду програмі з розробки препарату AZD3293 (22 серпня 2016 р.) фармацевтичних фірм AstraZeneca і Eli Lilly для лікування хвороби Альцгеймера (ХА). Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) AZD3293 раніше був відомий за аббревіатурою LY3314814, або BACE inhibitor.

Сполука AZD3293 є інгібітором бета-секретази (β -секретази, також англ. Beta-site APP-cleaving enzyme 1, BACE1), що розщеплює білок APP та звільнює фрагмент C99. Цей фрагмент потім стає субстратом для подальшого розщеплення γ -секретазою і генерації пептиду Ар. Інгібування BACE1 призведе до зниження токсичності амілоїду. AZD3293 є одним із декількох інгібіторів BACE1 і 2, які сьогодні вивчаються.

Іншою перспективною групою хімічних засобів, як уже підкреслювалося, є похідні ТЗД (глітазонів). Серед них виділяють гіпоглікемічний препарат, відомий під назвою розиглітазон, який є першим пероральним антидіабетичним препаратом цієї групи. Селективний агоніст ядерних рецепторів PPAR-гамма (peroxisomal proliferator activated gamma) підвищує чутливість рецепторів до інсуліну в скелетних м'язах, жировій тканині та печінці; знижує концентрацію глюкози та вільних жирних кислот у крові, зберігає функцію бета-клітин підшлункової залози і навіть збільшує масу панкреатичних острівців Лангерганса. Розиглітазон запобігає розвитку гіперглікемії натщесерце та постпрандіальну, а також глікозилизованого Hb1c, гальмує розвиток порушення функції нирок. Він здатен знижувати виділення попередників інсуліну, які часто розглядаються як фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи (ССС). Після прийому препарату (як правило в дозах 4–8 мг/добу) зниження концентрації глюкози в крові настає поступово й не супроводжується гіпоглікемією. Базальна концентрація глюкози в сироватці крові також знижується, але спостерігається не з першого дня терапії, а після першого тижня, і максимальний терапевтичний ефект настає через 6–8 тижнів.

У міжнародному керівництві ADA-EASD-IDF (2007 р.) уперше зверталася увага на те, що вихідні рівні глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c) у конкретного хворого повинні враховуватися при виборі конкретного препарату. Вказувалося, що призначення базального інсуліну виправдано при значеннях HbA1c понад 8,5 %, а уточнення 2010 року обґрунтовують більш швидкий старт базис-болусної інсулінотерапії в пацієнтів з постпрандіальною гіперглікемією та гіперліпідемією [30]. В інших ситуаціях рекомендації щодо поступового підбору терапії та титрації доз інсуліну зберігаються після 2–3 місяців лікування, і якщо показник HbA1c залишається вищим ніж 7 %, то переходять до етапу 3.

За цією схемою лікування вводиться другий препарат для синергізму комбінації препаратів. Поєднання метформіну з похідними сульфонілсечовини або з інсуліном дає виражене потенціювання гіпоглікемічного ефекту й поліп-

шаний під назвою розиглітазон, який є першим пероральним антидіабетичним препаратом цієї групи. Селективний агоніст ядерних рецепторів PPAR-гамма (peroxisomal proliferator activated gamma) підвищує чутливість рецепторів до інсуліну в скелетних м'язах, жировій тканині та печінці; знижує концентрацію глюкози та вільних жирних кислот у крові, зберігає функцію бета-клітин підшлункової залози і навіть збільшує масу панкреатичних острівців Лангерганса. Розиглітазон запобігає розвитку гіперглікемії натщесерце та постпрандіальну, а також глікозилизованого Hb1c, гальмує розвиток порушення функції нирок. Він здатен знижувати виділення попередників інсуліну, які часто розглядаються як фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи (ССС). Після прийому препарату (як правило в дозах 4–8 мг/добу) зниження концентрації глюкози в крові настає поступово й не супроводжується гіпоглікемією. Базальна концентрація глюкози в сироватці крові також знижується, але спостерігається не з першого дня терапії, а після першого тижня, і максимальний терапевтичний ефект настає через 6–8 тижнів.

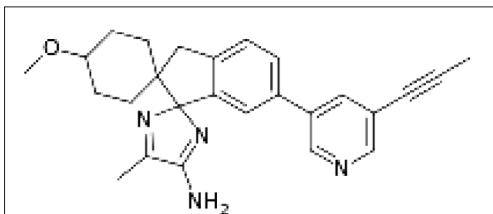


Рисунок. Активний фармацевтичний інгредієнт або субстанція AZD3293, раніше відома як LY3314814

шення чутливості тканин до ендogenous або екзогенного інсуліну [31]. Комбінація метформіну і піоглітазону (сучасного похідного ТЗД) демонструє позитивні зміни й синергізм дії, проте, поєднання не настільки успішне, як розраховували на нього [32]. Позитивний ефект досягається при комбінації препаратів інсуліну та метформіну, інсуліну й похідних сульфонілсечовини, але треба підкреслити, що метформін розглядається як обов'язковий препарат на всіх етапах, за винятком випадків його непереносимості.

У консенсусі лікування ЦД-2 визначені переваги кожного класу препаратів при початкових високих значеннях HbA_{1c} (понад 8,5 %) і виправданий старт інсулінотерапії. При ЦД-2 не розглядається моноінсулінотерапія, а тільки комбінація з таблетованими цукрознижувальними препаратами сумісно з інсулінсенситизаторами. Саме інсулінотерапія дозволяє досить швидко досягти цілей глікемічного контролю. Враховується позитивний ефект препаратів інсуліну на ліпідні параметри крові та неспецифічний – протизапальна дія інсуліну в адекватних дозах. До розглянутих недоліків застосування інсулінів відносять високу вартість лікування, необхідність ін'єкцій і ризики гіпоглікемій при неадекватній схемі титрації доз і порушеннях якості контролю за діабетом; збільшення ваги.

До переваг ТЗД відносять відсутність гіпоглікемій, зменшення інсулінорезистентності, а до недоліків – високу вартість лікування, збільшення ваги, набряки, наявність ризику токсичних реакцій, аж до вкрай тяжких [33–35]. Комбіновану терапію розпочинають з введення підшкірно вечірнього або ранкового інсуліну тривалої дії або вечірнього інсуліну середньої тривалості дії з орієнтовними добовими дозами для старту – 10,0 ОД або 0,2 ОД / кг маси тіла.

Ще століття тому невропатолог Алоїс Альцгеймер зауважив, що у хворих здорові клітини мозку заміщаються дивними молекулами білка – так званими бета-амілоїдними бляшками. Але як саме вони утворюються, залишається загадкою до цього часу. Очевидно одне: інсулінова резистентність прискорює

цей процес. Інший дослідник – професор Сюзанна де Монт з університету Брауна (США) протягом багатьох років вивчала цей феномен. Штучно створивши стійкість до інсуліну в мозку щурів, вона домоглася того, що нейрони стали відмирати, а нейронні зв'язки – плутатися. У результаті в тварин проявилися всі ознаки ХА. Саме тому, що ХА безпосередньо пов'язана зі зниженим рівнем інсуліну в мозку, багато дослідників називають її «діабетом третього типу» або «діабетом мозку». Підтвердженням цього є й той факт, що хворі на діабет у два рази частіше хворіють на ХА, а ожиріння підвищує ризик неврологічних розладів. Існує погляд, що ушкодження мозку при ЦД-2 пов'язані переважно з порушеннями білої речовини. До недавнього часу вплив ЦД-2 на когнітивні функції розглядався як дія підвищеного та низького рівня цукру крові на функції мозку без урахування вмісту й концентрації вуглеводів у самому мозку. Але кожного разу дослідники виключали й не враховували роль гемато-енцефалічного бар'єра (ГЕБ) для ступеня надходження вуглеводів до мозку й ЦНС [36, 37]. «При діабеті, після закінчення деякого часу, у людини настає підвищений ризик пошкодження кровоносних судин, у тому числі дрібних кровоносних судин мозку. Ці ушкодження руйнують білу речовину мозку», – говорить доктор медицини, професор Д. С. Месду (США). Біла речовина є однією з важливих частин головного мозку, за допомогою якого відбувається взаємодія нервових волокон. Коли нервові закінчення мозку пошкоджені, можна отримати різні зміни в мисленні, наприклад, судинні когнітивні порушення або судинну деменцію [38].

Судинні когнітивні порушення можуть трапитися в будь-якого хворого на ЦД-1 або ЦД-2, хоча хворі на ЦД-2 більш схильні до розвитку різних судинних ускладнень через поганий метаболізм, низький рівень холестерину ЛПВЩ, високий рівень тригліцеридів, підвищений артеріальний тиск, і вони, швидше за все, страждають надмірною вагою або ожирінням.

«Гедонічний» голод – відносно нове словосполучення. Воно описує ситуа-

цію, при якій значно підвищується апетит і з'являється голод навіть тоді, коли організм не потребує їжі, майже завжди виникає тягіння до приємних на смак продуктів з високим вмістом цукру й шкідливих жирів. Можна припустити, що «гедонічний» голод виникає тоді, коли спостерігається низький рівень глюкози в крові й одночасно – низька концентрація вуглеводів у певних ділянках мозку, які виконують конкретну функцію в даний момент. Тоді тяга до висококалорійної їжі буде необхідною одночасно для обох середовищ: крові й мозку, і останній дає «наказ» на забезпечення судинним харчуванням. Якщо неадекватний рівень цукру продовжується понад 5–10 років, то в таких хворих розвивається ХА з характерною деменцією [39–43].

Думки з цього приводу розділилися: одні вчені вважають, що ЦД-2 і надлишок цукру в крові негативно впливає на когнітивну діяльність мозку, інші мають протилежний погляд і вказують на позитивну роль цукру в крові та його впливу на пам'ять при діабеті. Але багаторічний клінічний досвід підтверджує правильність першої думки – ЦД погіршує короткострокову пам'ять, і слід враховувати, що рівень цукру в крові не завжди відображає його вміст у головному мозку, навіть при високих його рівнях в крові хворих на ЦД.

При стійкому, протягом декількох років, високому рівні глюкози в крові, але низькій концентрації цукру в мозку, як при ЦД-2, є небезпечність розвитку так званої «діабетичної енцефалопатії» (ДЕ) – ураження структур центральної нервової системи в результаті метаболічних порушень на фоні діабету. ДЕ відноситься до центральної діабетичної полінейропатії – збірного поняття, що об'єднує різні за виразністю прояви: від легкого головного болю до важких критичних порушень розумової діяльності й свідомості. Основною особливістю є те, що вона не виділяється як самостійне нозологічне захворювання, а розвивається на фоні вже наявних порушень. Найчастішими причинами енцефалопатії є судинні захворювання, травми, токсичні ураження [44].

Деякі дослідники вважають, що ЦД-2 починається з мозку, й він керує зміною рівня цукру в крові та пам'яттю [45]. Були проведені дослідження, на основі яких запропоновано модель з двома системами, де підшлункова система реагує на зростання рівня глюкози в крові при діабеті, виділяючи інсулін, у той час як мозок підсилює перехід глюкози через ГЕБ. Дослідження, проведені міжнародною групою, підтримують ідею, що мозок відіграє ключову роль як у нормальній регуляції глюкози, так і в розвитку ЦД-2 [45].

ЦД небезпечний своїми ускладненнями, які обертаються інвалідизацією, серед яких: діабетична ретинопатія, яка призводить до сліпоти; діабетична нефропатія, яка має у фіналі хронічну ниркову недостатність; нарешті, діабетична полінейропатія – найпоширеніше ускладнення, яке призводить до того, що 50–70 % усіх нетравматичних ампутацій виконується в пацієнтів, які страждають на ЦД-2. Численні дослідження свідчать: найважливішим кроком у лікуванні пацієнтів з діабетом, спрямованим на те, щоб знизити ризик розвитку цих, деколи фатальних ускладнень, є досягнення глікемічного контролю. ЦД-2 відрізняється тим, що порушення метаболізму глюкози може не супроводжуватися поганим самопочуттям. Хвороба тривалий час протікає приховано, і до моменту її діагностики в пацієнта деколи вже існують ускладнення. Початкові, ранні епізоди гіперглікемії чинять негативний вплив на рівні клітин сітківки, нирок, а також на функціонування нервових волокон. «Метаболічна пам'ять» – це така ситуація, коли підвищення глікемії – ще до діагностики захворювання – вже патологічно позначається на різних системах організму, у першу чергу, на нервових волокнах. Більш того, якщо глікемічний контроль довгий час був недостатнім, шкідлива дія може зберігатися й у майбутньому, навіть після оптимізації рівня глюкози.

За даними нещодавно проведеного дослідження у хворих на ЦД людей є ризик постраждати від погіршення пам'яті [46]. Медичні дослідження показали, що діабет збільшує розвиток

мозкової деменції і, як вважають дослідники, є початком розвитку хвороби не тільки на ЦД, але й на ХА. Однак дані дослідження стверджують, що в людей, які страждають від обох захворювань, втрата пам'яті буде відбуватися більш повільними темпами, ніж тільки при ХА. На вибірці в 608 добровольців упродовж 4 років спостерігали за розумовими навичками та тестували їх 2 рази на рік. Протягом дослідження було виявлено, що швидкість пошкодження клітин головного мозку в пацієнтів з ЦД є меншою, ніж у людей, страждаючих тільки ХА. Причина цього явища поки не зрозуміла, і дослідники висловлюють різні припущення.

Цукровий діабет і втрата пам'яті в людей літнього віку розглядається поряд з іншими ускладненнями діабету. Визначено, що ЦД є головною причиною хронічного запалення мозку в літньому віці, і він впливає на кровоносні судини з поступовим ослабленням основних функцій мозку [46, 47]. Встановлено, що діабет починається з впливу на сіру речовину, яка відповідає за прийняття рішень, можливість міркувати й робить деяких людей не в змозі виконувати найпростіші завдання. Медичні експерти вважають, що з 65-річного віку головний мозок людини починає стискатися на 1 % щороку, але у хворого на діабет цей показник може досягати 12 %.

Основною причиною погіршення пам'яті при ЦД-2 є не стільки надмірний цукор у крові, а його недостатня кількість у головному мозку, де спостерігається його дефіцит, що доводять і експериментатори, і клініцисти.

Позитивно на пам'ять при ЦД впливає більшість протидіабетичних фармакологічних засобів, до цього переліку віднесені й глітазоні (ТЗД, глітазони). Але існують джерела літератури, в яких доводиться, що глітазони діють переважно негативно на оброблення інформації в гіпокампі, де формується переважно короткострокова пам'ять [48, 49].

Оскільки оптимальний контроль рівня глюкози в крові досягається лише в меншості пацієнтів, існує велика потреба в додаткових методах лікування [50]. Крім того, існування «гіпергліке-

мічної» пам'яті дає підстави припускати, що багато пацієнтів можуть втрачати чутливість до контролю оптимального рівня глюкози після тривалого періоду його некоригованого підвищення.

Широко представлені фармакологічні засоби, що застосовуються при діабетичній нейропатії (ДН) – патології нервової системи, яка проявляється клінічно або субклінічно в хворих на ЦД при відсутності інших причин її розвитку. При патології вражається як соматичний відділ нервової системи, так і автономний. Клінічні прояви ДН мають приблизно 50 % хворих на ЦД. Субклінічні форми, які виявляються додатковими методами дослідження, мають близько 90 % хворих на ЦД з тривалістю перебігу захворювання понад один рік [50]. Дистальна периферична сенсомоторна полінейропатія є найчастішою формою ДН. Тривала та важка гіперглікемія є основною причиною розвитку полінейропатії, крім незадовільного контролю глікемії цьому сприяють абдомінальне ожиріння, тривалість діабету, гіпертонія, вік, паління, дисліпідемія.

Ще в 2012 році в США у медичній школі Техаського університету було проведено дослідження, яке дозволило зробити припущення, що для лікування деменції за ЦД-2 і ХА можна використовувати однакові лікарські засоби, зокрема, було запропоновано застосування похідного глітазонів (ТЗД, глітазонів) – розиглітазон. [46]. Виявилося, що більшість препаратів, які застосовуються при цукровому діабеті, зокрема препарати ацетилхоліну, бігуанідів і розиглітазону, покращуючи когнітивний стан при ЦД-2, здатні поліпшувати процеси пам'яті в мишей і при ХА [51, 52]. Дайнлі та її колеги провели серію експериментів на генетично модифікованих лабораторних мишах з когнітивними порушеннями, в яких було показано, що під впливом розиглітазону в тварин покращилася пам'ять і здатність до навчання, нормалізувалася резистентність клітин до інсуліну. Також були опубліковані результати інших досліджень, які підтвердили зв'язок ЦД з ХА. Резистентність клітин головного мозку до інсуліну запро-

понували вважати однією з ранніх ознак розвитку старечого недоумства.

Похідні ТЗД при лікуванні ЦД-2 вважають здатними впливати на різні види пам'яті, вони частково сповільнюють зміни у мозку, викликані ЦД-2, покращують когнітивні функції, нейрофізіологічні показники та зменшують структурні зміни в головному мозку щурів Спрей-Доулі [53]. Розиглітазон помітно покращував стан, який називається діабетичною енцефалопатією. У дослідженні на щурах було показано покращання показників просторового навчання та пам'яті на 8 тижні після введення розиглітазону. Імуногістохімія виявила позитивні зміни в білках, що беруть участь в інсулінових сигналах трансдукції, таких як інсуліновий рецептор, рецептор інсулінового субстрату 1, протейніназа В, фосфорильований цАМФ елемент-зв'язуючий білок у гіпокампі щурів. Проведені дослідження показали, що препарат може нормалізувати порушену передачу сигналу інсуліну при ЦД-2. Автори припускають, що розиглітазон модулює дію центрального інсуліну та шляхи його сигналізації.

Більш ранні дослідження похідних ТЗД однозначно доводять, що вони покращують когнітивні функції мозку в експериментах на тваринах, а також у людини при порушенні пам'яті на тлі високого рівня цукру в крові [54–56]. Дослідники припускають, що основним у механізмі дії розиглітазону, як і інших ТЗД, є стимуляція інсулінових шляхів у самому гіпокампі, який формує та відповідає за короткострокову пам'ять. Завдяки експериментам на тваринах вдалося не тільки покращити когнітивну функцію мозку розиглітазоном, але й поліпшити пам'ять у тих випадках, коли вона була пригнічена різними антимемонічними факторами, зокрема, при її погіршенні внаслідок високої концентрації цукру крові при діабеті [46]. Подібні явища спостерігалися в експериментах на тваринах, яким вводили трансген, що кодує людський білок-попередник амілоїду, і містить мутацію, яка викликає деменцію, подібну ХА у людини. Аналогічні спостереження були проведені й на пацієнтах, які хворіють на ЦД-2 [57–59]. Якщо діабетики тривалий час хворіли з

переважанням високих концентрацій цукру в крові, то згодом у таких осіб погіршуються різні види пам'яті [60, 61].

Але різні представники ТЗД характеризуються не однаковими властивостями: наприклад, при порівнянні піоглітазону та розиглітазону з новими похідними [62, 63].

Одним з типових ТЗД на ринку вважають розиглітазон, який зменшує інсулінорезистентність на периферії та в печінці, призводить до збільшення інсулінозалежної глюкози та зниження її печінкового викиду в кров. На відміну від препаратів сульфонілсечовини, піоглітазон не стимулює секрецію інсуліну. Він є сильним агоністом рецептоів пероксисом для гамма-активатора проліферації (PPAR гамма). PPAR рецептори виявлені в тканинах, важливих для дії інсуліну, таких як жирова тканина, скелетні м'язи та печінка. Активація PPAR гамма ядерних рецепторів модулює транскрипцію низки генів, що реагують на інсулін і беруть участь у контролі метаболізму глюкози та ліпідів.

На експериментальних моделях діабету піоглітазон зменшує гіперглікемію, гіперінсулінемію та гіпертригліцеридемію, характерні для інсулінорезистентних станів, таких як за ЦД-2. Метаболічні зміни, що викликаються піоглітазоном, обумовлені посиленням ефектів циркулюючого інсуліну (за рахунок зменшення резистентності до нього), препарат не знижує рівень глюкози в крові на моделях тварин, які не мають ендogenous інсуліну.

У статті з аналізу двох похідних ТЗД, які використовуються для лікування ЦД-2, було порівняно піоглітазон і розиглітазон за їхнім впливом на організм [64]. На думку автора, розиглітазон підвищує ризик розвитку ішемічних серцево-судинних подій, і обидва препарати підвищують ризик розвитку серцевої недостатності.

У мета-аналізі 16 спостережних досліджень за участю 810 000 пацієнтів (середній вік 54–76) з ЦД-2 порівнювали ефекти піоглітазону та розиглітазону на ризики інфаркту міокарда (ІМ), хронічної серцевої недостатності (ХСН) і загальну смертність. Середня тривалість спостереження становила від 105

днів до 7,1 років. Виявилося, що порівняно з піоглітазоном, розиглітазон був пов'язаний зі значно більшими шансами на ІМ (відношення шансів 1,16), ХСН (1,22), і смертність (1,14). У зв'язку з ризиками щодо серцево-судинної системи та іншими побічними діями Європейське агентство з лікарських засобів рекомендує призупинення дозволу на маркетинг для розиглітазону, у той час як FDA (США) дозволяє маркетинг з обмеженнями. Навіть якщо піоглітазон виявиться переважаючим проти розиглітазону, він має свої власні ризики, у тому числі ХСН, переломи, і, можливо, рак сечового міхура.

За проведеними дослідженнями, піоглітазон, може бути прийнятною альтернативою для пацієнтів з ЦД-2, які неконтрольовані й не можуть, або не будуть приймати інсулін, але вони заявляють, що «ця група занадто мала, щоб виправдати піоглітазон як провідний препарат для лікування ЦД».

У біомедичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України було показано, що нові похідні ТЗД покращують перебіг ЦД-2 – знижують рівень цукру в крові [65–71]. У попередніх дослідженнях у них виявлені значно

менші побічні дії з боку ССС, ніж у відомих на фармацевтичному ринку глітазонів. На жаль, у цих дослідженнях не проводили порівняльний аналіз їхнього впливу на когнітивні властивості та пам'ять, хоча в перспективі це представлятиме достатньо велику цінність для науковців і практикуючих лікарів, особливо при лікуванні ЦД-2 у людей похилого віку та для попередження ЦД-2 і ХА.

Таким чином, багатообіцяючі результати експериментальних і ранніх клінічних випробувань сприятимуть подальшим дослідженням, мета яких – з'ясувати, наскільки патогенетично обґрунтовані методи лікування, зокрема похідними ТЗД, та чи здатні вони попереджати розвиток ускладнень цукрового діабету.

Висновок

При цукровому діабеті ЦД-2, за даними сучасних джерел інформації, нові похідні тіазоліндинонів можуть стати прийнятними активними фармацевтичними інгредієнтами для створення препаратів, призначених для лікування та завчасного попередження ЦД, а також ХА, ефективних щодо когнітивних порушень мозку.

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. – 2012. – V. 35, № 1. – С. 64–71.
2. Информационный бюллетень ВОЗ [Електронний ресурс]. – 2013. – № 312. – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru>
3. Аналіз діяльності Ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / О. С. Ларін, В. І. Паньків, М. І. Селіваненко, О. О. Грачова // Міжнарод. ендокринолог. журнал. – 2011. – Т. 3 (35).
4. Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/subscription/besplatnaya-podpiska-na-elektronnye-izdaniy>.
5. American Diabetes Association. «Standards of medical care in diabetes—2009» // *Diabetes Care*. – 2009. – V. 32, № 1. – Р. 13–61.
6. Pasquier F. Diabetes and cognitive impairment: how to evaluate the cognitive status? / *F. Pasquier // Diabetes & metabolism*. – 2010. – V. 36, № 3. – С. 100–105.
7. Кальбус О. І. Структурно-морфологічні зміни головного мозку та формування когнітивних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу / О. І. Кальбус // *Медичні перспективи*. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 57–60.
8. Електронний ресурс. – Режим доступу: www.mif-ua.com/archive/article/2296.
9. Тронько М. Д. Цукровий діабет – світова проблема / М. Д. Тронько // *Ендокринологія*. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 3.
10. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология. Руководство. – [3-е изд., перераб. и доп.] / Н. Т. Старкова. – Санкт-Петербург : Питер, 2002. – 576 с.
11. Маньковский Б. Н. Современные подходы к профилактике острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом / Б. Н. Маньковский // *Укр. неврол. журнал*. – 2007. – № 1. – С. 5–8.
12. Строков И. А. Новые возможности лечения диабетических осложнений / И. А. Строков, А. С. Фокина // *Рус. мед. журнал*. – 2012. – № 20. – С. 996–1000.
13. Дрель В. Р. Молекулярні основи розвитку оксидативно-нітративного стресу за умов цукрового діабету: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора біол. наук : 03.00.04 – біохімія / В. Р. Дрель. – Київ, 2012. – 36 с.

14. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? / E. Steen, B. M. Terry, E. J. Rivera [et al.] // J. of Alzheimer's Disease. – 2005. – V. 7, № 1. – P. 63–80.
15. Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/education/symposium/cukrovij-diabet-diagnostichni-kriteriyi-etiologya-i-patogenez>.
16. Тронько М. Д. Основною подолання цукрового діабету повинна стати профілактика / М. Д. Тронько // Ваше здоров'я. – 2013. – № 37–38.
17. Маньковский Б. Н. Современные подходы к проблеме сахарного диабета / Б. Н. Маньковский // Therapia. – 2010. – № 11 (52).
18. Мельник Т. М. Корреляційні взаємозв'язки когнітивних порушень і даних магнітно-резонансної томографії у больових с діабетическою энцефалопатією / Т. М. Мельник // Укр. мед. альманах. – 2010. – № 4, додаток. – С. 77–79.
19. Осеева О. А. Експериментальне вивчення антиамнестичних властивостей протидіабетичних препаратів / О. А. Осеева, С. Ю. Штриголь, С. І. Мерзлікін // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 1 (53). – С. 118–120.
20. Мкртумян А. М. Глітазоны: что назначать пациентам с инсулинорезистентностью? / А. М. Мкртумян // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2011. – № 2. – С. 23–27.
21. Fish oil modulates glycogen synthase kinase-3 signaling pathway in diabetes-induced hippocampal neurons apoptosis / L. J. Sun, X. H. Hou, S. H. Xue [et al.] // Brain Res. – 2014. – V. 29. – P. 1574:37–49.
22. American Diabetes, Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2012. – V. 35, Suppl 1. – P. 64–71.
23. ACCORD. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – V. 358. – P. 2545–2559.
24. ADVANCE. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – V. 358. – P. 2560–2572.
25. Du Y. T. S. PP2A contributes to endothelial death in high glucose: inhibition by benfotiamine / Y. Du, A. Kowluri, T. S. Kem // Am J. Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2010. – V. 299 (6). – P. 1610–1617.
26. Standards of medical care in diabetes – 2013. American Diabetes Association / Diabetes Care. – 2013. – V. 36 (Suppl. 1). – P. 11–66.
27. Postgastrectomy polyneuropathy with thiamine deficiency / H. Koike, K. Misu, N. Hattori [et al.] // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. – 2001. – V. 71. – P. 357–362.
28. Vijan S. Type 2 diabetes / S. Vijan // Annals of internal medicine. – 2010. – V. 152 (5). – С. 1–15.
29. The β -amyloid precursor protein analog P165 improves impaired insulin signal transduction in type 2 diabetic rats / L. Ma, Z. Shao, R. Wang [et al.] // Neurol Sci. – 2015. – V. 36 (4). – P. 593–598.
30. Данилова Л. И. Коррекция дислипидемии при метаболическом синдроме, предиабете, сахарном диабете 1 и 2 типа / Л. И. Данилова. – Минск : Доктор Дизайн, 2010. – 54 с.
31. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia / M. Bodmer, C. Meier, S. Krahenbuhl [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – V. 31. – P. 2086–2091.
32. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy / D. M. Nathan, J. B. Buse, M. B. Davidson [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – V. 32. – P. 193–203.
33. Ярош О. К. Діабет – нові погляди на механізми розвитку та перспективи пошуку медикаментозної терапії та профілактики. Тези доп. IV нац. з'їзду фармакол. України / О. К. Ярош // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5 (24). – С. 392–393.
34. Rosenstock J. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the management of type 2 diabetes mellitus / J. Rosenstock, B. Zinman // Diab. & Obes. – 2007. – V. 14. – P. 98–107.
35. Yaturu S. Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men / S. Yaturu, B. Bryant, S. K. Jain // Diabetes Care. – 2007. – V. 30. – P. 1574–1576.
36. Studying Diabetes and the Brain / Joslin Diabetes Center. – 2011. – № 26.
37. D'Arrigo T. Diabetes and Your Brain [Електронний ресурс] / Т. D'Arrigo // WebMD. – 2015. – № 17. – Режим доступу: diabet-web.ru/tag/влияние/; http://oderzhimost.ucoz.ru/news/zagadka_sakharnogo_diabeta/2014-01-01-10.
38. DiSalvo D. Type 2 Diabetes Reduces Brain Function Within Just Two Years [Електронний ресурс] / D. DiSalvo // Neurology. – 2015. – Режим доступу: www.f.orbes.com/.../study-type-2-diabetes-redu...
39. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients / G. M. Reaven, L. W. Thompson, D. Nahum, E. Haskins // Diabetes Care. – 1990. – V. 13. – P. 16–21.
40. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset / E. A. Northam, D. Rankins, A. Lin [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – V. 32. – P. 445–450.
41. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) Investigators Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial / T. Cukierman-Yaffe, H. C. Gerstein, J. D. Williamson [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – V. 32. – P. 221–226.
42. Seaquist E. R. The Final Frontier: How Does Diabetes Affect the Brain? / E. R. Seaquist // Diabetes. – 2010. – V. 59 (1). – P. 4–5.

43. Mercola J. Diabetes Ages Your Brain Five Years Faster Than Normal [Електронний ресурс] / J. Mercola. – 2014. – Режим доступу: articles.mercola.com/.../diabetes-affects-memor...
44. Осложнения сахарного диабета [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.medn.ru.
45. McNamee D. Does diabetes start in the brain? / D. McNamee // *Cell Metabolism*. – 2014. – V. 14. – P. 24–33.
46. Cognitive Enhancement with Rosiglitazone Links the Hippocampal PPAR-gamma and ER K MAPK Signaling Pathways / L. A. Denner, J. Rodriguez-Rivera, S. J. Haidacher [et al.] // *J. Neurosci*. – 2012. – V. 32 (47). – P. 16725–16735. .
47. Dineley K. T. Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders / K. T. Dineley, A. A. Pandya, J. L. Yakel // *Trends Pharmacol Sci*. – 2014. – V. 6 (14). – P. 6105–6147.
48. Захарчук Т. А. Нозология депрессий у больных сахарным диабетом / Т. А. Захарчук // Психиатрия. – 2005. – № 5. – С. 32–39.
49. Полозова Т. М. Когнитивные нарушения при сахарном диабете второго типа [Електронний ресурс] / Т. М. Полозова, Д. Л. Шаповалов. – Режим доступу: psu-pharma.ru/.../kognitivnyye-narusheniya-pri-s...
50. Подачина С. В. От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти / С. В. Подачина // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2012. – № 1. – С. 34–71.
51. Intermediate- and long-term recognition memory deficits in Tg2576 mice are reversed with acute calcineurin inhibition / G. Tagliatella, D. Hogan, W-R. Zhang and K.T. Dineley // *Behav Brain Res*. – 2009. – V. 200 (1). – P. 95–99.
52. Loss of $\alpha 7$ nicotinic receptors enhances A β oligomer accumulation exacerbating early-stage cognitive decline and septo-hippocampal pathology in a mouse model for Alzheimer's disease / C. M. Hernandez, R. Kayed, H. Zheng [et al.] // *J. Neurosci*. – 2010. – V. 30 (7). – P. 2442–2453.
53. Rosiglitazone improves learning and memory ability in rats with type 2 diabetes through the insulin signaling pathway / L. Ma, Z. Shao , R. Wang [et al.] // *Am J. Med Sci*. – 2015. – V. 350 (2). – P. 121–128.
54. Rosiglitazone rescues memory impairment in Alzheimer's transgenic mice: mechanisms involving a reduced amyloid and tau pathology / L. Escribano, A. M. Simon, E. Gimeno [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – V. 35. – P. 1593–1604.
55. Rodriguez-Rivera J. Rosiglitazone reversal of Tg2576 cognitive deficits is independent of peripheral gluco-regulatory status / J. Rodriguez-Rivera, L. Denner, K. T. Dineley // *Behav Brain Res*. – 2011. – V. 216. – P. 255–261.
56. Neuroprotective effects of pioglitazone in a rat model of permanent focal cerebral ischemia are associated with peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated suppression of nuclear factor-kappaB signaling pathway / H. L. Zhang, M. Xu, C. Wei [et al.] // *Neuroscience*. – 2011. – V. 176. – P. 381–395.
57. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition / C. Moran, T. G. Phan, J. Chen [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – V. 36. – P. 4036–4042.
58. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions / G. J. Biessels, M. W. Strachan, F. L. Visseren [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2014. – V. 2. – P. 246–255.
59. Spatial Patterns of Structural Brain Changes in Type 2 Diabetic Patients and Their Longitudinal Progression With Intensive Control of Blood Glucose / G. Erus, H. Battapady, T. Zhang [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – V. 38. – P. 1097–1104.
60. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset / E. A. Northam, D. Rankins, A. Lin [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – V. 32. – P. 445–450.
61. Seaquist E. R. The Final Frontier: How Does Diabetes Affect the Brain? / E. R. Seaquist // *Diabetes*. – 2010. – V. 59 (1). – P. 4–5.
62. McCulloch D. K. Thiazolidinediones in the treatment of diabetes mellitus [Електронний ресурс] / D. K. McCulloch, D. M. Nathan, J. E. Mulder. – 2016. – Режим доступу: www.uptodate.com/.../thiazolidinediones-in-the
63. Електронний ресурс. – Режим доступу : <http://www.uptodate.com/contents/thiazolidinediones-in-the-treatment-of-diabetes-mellitus/contributors>.
64. Mueller P. S. Rosiglitazone vs. Pioglitazone – What Are the Odds? / P. S. Mueller // *BMJ*. – 2011. – V. 17. – P. 342–354.
65. Действие новых производных тиазолидиндионов (глитазонов) на уровень гликемии у мышей / А. К. Ярош, М. В. Вовк, Р. В. Родик [и др.] // Матер. докл. XIII научно-практ. семинара «Научные основы создания лекарственных средств», Гурзуф. 27–29.05. 2013. – С. 21–26.
66. Вовк М. В. Пат. 92645 Україна, МПК7 C07D233/54 (2006. 1), C07D277/20 (2006. 1), A61K 31/395 (2006. 1), A61K 31/425 (2006. 1). 5-[[4-хлорімідазол-5-іл)метилєн]-2-тіоксо-1,3-тіазолідін-4-они, які виявляють гіпоглікемічну активність / автори: М. В. Вовк, О. К. Ярош, О. М. Денисенко, Р. В. Родік та ін. Заявник і власник : Інститут органічної хімії НАН України ; заявл. 01.04.2014 ; опубл. 26.08.2014, Бюл. № 16.
67. Вовк М. В. Пат. 92646 Україна, МПК7 C07D233/54 (2006. 1), C07D233/72 (2006. 1), C07D277/20 (2006. 1), A61K 31/395 (2006. 1), A61K 31/425 (2006. 1). 1-ацетил-5-[[4-хлоро-1Н-імідазол-5-іл)

- метилен]-2-тіоксо-імідазолідин-4-они, які виявляють гіпоглікемічну активність / автори: М. В. Вовк, О. К. Ярош, О. М. Денисенко, Р. В. Родік, В. О. Черноус, А. М. Грозав, В. І. Кальченко. Заявник і власник: Інститут органічної хімії НАН України; заявл. 01.04.2014; опубл. 26.08.2014, Бюл. № 16.
68. Вовк М. В. Пат. 92647 Україна, МПК7 С07D233/54 (2006.1), С07D233/20 (2006.1), С07D277/20 (2006.1), А61К 31/395 (2006.1), А61К 31/425 (2006.1). ({5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1Н-імідазол-4-іл}тіо)оцтові кислоти, які виявляють гіпоглікемічну активність / автори: М. В. Вовк, О. К. Ярош, О. М. Денисенко, Р. В. Родік, В. О. Черноус, А. М. Грозав, А. О. Паламар, В. І. Кальченко. Заявник і власник: Інститут органічної хімії НАН України; заявл. 01.04.2014; опубл. 26.08.2014, Бюл. № 16.
69. Вовк М. В. Пат. 92648 Україна, МПК7 С07D231/22 (2006.1), С07D277/20 (2006.1), А61К 31/395 (2006.1), А61К 31/425 (2006.1). 5-[(1-арил-3-Р-1-Н-піразол-4-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они, які виявляють гіпоглікемічну активність / автори: М. В. Вовк, О. К. Ярош, О. М. Денисенко, Р. В. Родік, М. К. Братенко, М. М. Барус, В. І. Кальченко. Заявник і власник: Інститут органічної хімії НАН України; заявл. 01.04.2014; опубл. 26.08.2014, Бюл. № 16.
70. Братенко М. К. Синтез та гіпоглікемічна активність похідних 4-піразоліден-3-карбонових кислот, екзофункціоналізованих гідразиніліден-1,3-тіазолідиновим фрагментом / М. К. Братенко, М. М. Барус, О. М. Денисенко [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2015. – Т. 13, № 1 (49). – С. 37–43.
71. Ярош О. К. Гіпоглікемічна активність нових галогеновмісних імідізолілметилен-2-тіо-1,3-тіазолідин-4-онів (глітазонів) (огляд літератури та власних досліджень) / О. К. Ярош, М. В. Вовк, Р. В. Родік [та ін.] // Журн. НАН України. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 12–20.

В. І. Кальченко, М. В. Вовк, Р. В. Родік, О. К. Ярош **Нейродіабет та шляхи його фармакотерапії**

Статтю присвячено огляду нових даних з етіопатогенезу цукрового діабету 2 типу (ЦД-2) і фармакологічних засобів для його лікування та попередження. Особливу увагу приділено ускладненням ЦД-2 з боку центральної нервової системи. Наведено дані наукової літератури щодо розвитку когнітивних та інших порушень у хворих на ЦД-2 та хворобу Альцгеймера (ХА).

Наведено власні дані щодо синтезу та вивчення нових похідних тіазоліндинонів з гіпоглікемічною активністю, які можуть бути перспективними для створення на їхній основі препаратів для лікування ЦД та ХА.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, тіазоліндинони, когнітивні порушення

В. І. Кальченко, М. В. Вовк, Р. В. Родік, А. К. Ярош **Нейродіабет та пути его фармакотерапии**

Статья посвящена обзору новых данных по этиопатогенезу сахарного диабета 2 типа (СД-2) и фармакологическим средствам его лечения и предупреждения. Особое внимание уделено осложнениям СД-2 со стороны центральной нервной системы. Приведены данные научной литературы в отношении развития когнитивных и других нарушений у пациентов с СД-2 и болезнью Альцгеймера (БА).

Приведены собственные данные по синтезу и изучению новых производных тиазолиндинонов, обладающих гипогликемической активностью, которые могут быть перспективными для создания на их основе препаратов для лечения СД и БА.

Ключевые слова: диабет 2 типа, тиазолиндиноны, когнитивные нарушения

V. I. Kalchenko, M. V. Wovk, R. V. Rodik, A. K. Yarosh **Neurodiabetes and its pharmacological treatment**

The article provides an overview of new data on the etiopathogenesis of type 2 diabetes and pharmacological means of its treatment and prevention. Particular attention is paid to the complications from the central nervous system. The literature on the development of cognitive and other impairments in patients with type 2 diabetes and Alzheimer's disease was reviewed.

There are presented own data on the synthesis and study of new derivatives thiazolidenedinones with hypoglycemic activity, which may be promising to create on their basis drugs for the treatment both diabetes and Alzheimer's disease.

Key words: type 2 diabetes, thiazolidenedinones, cognitive impairments

Надійшла: 3 жовтня 2016 р.

Контактна особа: Кальченко В. І., Інститут органічної хімії НАН України, буд. 5, вул. Мурманська, м. Київ-94, 02660. Електронна пошта: mvovk@ioch.kiev.ua

Д. П. Каврайський¹, С. Ю. Штриголь¹,
В. В. Цивунін¹, Д. В. Штриголь²

Циркадіанні ритми антиконвульсивної дії 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл) піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н- піразоло[3,4-D]піридин-4-ону та вальпроату натрію на моделі пентилентетразол-індукованих судом у мишей

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків
²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Ключові слова: похідні піразоло[3,4-D]піридин-4-ону, протисудомні засоби, хроноритм, циркадіанні ритми

Епілепсія – складне за етіологією та патогенезом нервово-психічне захворювання, на яке хворіє близько 1 % населення світу. Характерними проявами епілепсії є судомні напади, соматичні порушення, розлади особистості та інше. Незважаючи на розвиток фармацевтичного ринку протиепілептичних препаратів в останнє десятиліття майже третина хворих на епілепсію залишається фармакорезистентними [1]. Сьогодні існує необхідність в удосконаленні існуючих методів лікування та пошуку нових препаратів, які забезпечать кращий контроль над цим захворюванням. Підхід до лікування, що ґрунтується на прийомі препаратів у час найбільшої чутливості судомних нападів до фармакокорекції, може допомогти пацієнтам, які не реагують на традиційну фармакотерапію. Це є можливим завдяки дослідженням, які виявили зв'язок між часом, локалізацією та характером судом протягом дня та ночі [2–4]. Хронофармакологічні дослідження показали, що хоча судомні напади непередбачувані та залежать як від екзогенних, так і від ендогенних факторів (режим дозування, фармакокінетичні властивості препаратів, порушення сну тощо), у більшості випадків судомні схильні до

повторення в певний час доби. Це дозволяє прогнозувати розвиток пароксизмів, що може сприяти розробці нових стратегій лікування епілепсії. Тому хронофармакологічний фактор при цьому захворюванні може відігравати таку саму важливу роль, як при лікуванні гіпертонічної хвороби, бронхіальної астми, цукрового діабету, онкологічних захворювань тощо [5–7].

У попередніх дослідженнях потенційного протисудомного препарату – оригінального похідного піразоло[3,4-D]піримідин-4-ону – 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону (сполуки 78553), які виконано вдень, виявлено його високу антиконвульсивну активність на різних за патогенезом моделях судом [8]. *Мета дослідження* – з'ясувати можливий вплив циркадіанних ритмів на виразність протисудомного ефекту досліджуваної сполуки за умов індукованих пентилентетразолом (PTZ) судом у мишей.

Матеріали та методи. Дослідження проводили у вересні 2016 року на 75 білих статевозрілих мишах самцях масою 17–24 г згідно з методичними рекомендаціями [9] на базовій моделі PTZ-індукованих судом у мишей. Встановлено, що в цей період спостерігається найнижчий поріг судом, викликаних PTZ [10]. Тварин утримували у виварії ЦНДЛ НФаУ за умов стандартної температури, вологості повітря та світлового режиму (тривалість світлового дня

11-12 год), що відповідає санітарно-гігієнічним нормам та біоетичним принципам Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986 р.). Експерименти виконували відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах».

Виконано 4 досліди в межах однієї доби в такі години: 3:00, 9:00, 15:00, 21:00. У кожному експерименті було по 3 групи тварин, розподілених методом випадкового вибору: 1) контрольна патологія ($n = 6$) – модель судом, індукованих PTZ («Sigma», США) у дозі 90 мг/кг підшкірно у вигляді водного розчину; 2) група референс-препарату ($n = 6$) – вальпроату натрію («Депакін», серія 472, Sanofi-Aventis, Франція) в ефективній протисудомній дозі 300 мг/кг [8] внутрішньошлунково за 30 хв до введення PTZ; 3) група досліджуваної сполуки ($n = 6$, крім групи о 9:00, де було 9 тварин), яку вводили в максимально ефективній дозі 200 мг/кг [8] крізь зонд у шлунок у вигляді суспензії в твіні-80 за 30 хв перед ін'єкцією PTZ. Досліди о 3:00 та 21:00 проводили під інфрачервоною лампою для нівелювання впливу світлового фактора на синтез мелатоніну [11].

Реєстрували латентний період клонічних або тонічних судом, кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу, кількість тварин із клонічними та тонічними нападами, тяжкість нападів, тривалість судомного періоду, час загибелі та летальність. Якщо судом не наставали протягом 1 год, латентний період приймали за 60 хв. Тяжкість судом визначали в балах: 1 – здригання, 2 – маневний біг, 3 – клонічні напади, 4 – клоніко-тонічні судоми з боковим положенням, 5 – тонічна екстензія, 6 – тонічна екстензія, що призводить до загибелі тварин [12].

Дані оброблено статистично за допомогою програми Cosinor-Analysis 2.4 for Excel 2000/XP та програми Statistica 11.0 for Windows. Визначали акрофазу, батифазу, мезор та амплітуду зазначених показників. Достовірність міжгрупових відмінностей оцінювали за параметричним t -критерієм Стьюдента (за нормального розподілу), непараметричним U -критерієм Манна-Уїтні за

його відсутності та кутовим перетворенням Фішера при обліку в альтернативній формі (кількість тварин із клонічними та тонічними нападами, летальність). Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Як видно з таблиці 1, показники груп контрольної патології кожної досліджуваної години протягом однієї доби були майже однаковими. Проте вранці (9:00) спостерігали тенденцію до збільшення кількості судомних нападів, тяжкості судом та летальності. Це узгоджується з даними про збільшення частоти судом та їхньої тяжкості в ранковий час як у людей [13], так і в тварин [14, 15]. О 21:00 зафіксовано статистично значуще порівняно з показником о 3:00 та 15:00 подовження латентного періоду судом, що свідчить про меншу чутливість мишей до PTZ у вечірній час.

Ефект сполуки 78553 має чіткий синусоїдний характер (табл. 1). Посилення ефекту відбувається вночі та вдень, а зменшення – вранці та ввечері. Максимальна денна (15:00) антиконвульсивна активність сполуки виявляється достовірним зменшенням відсотку мишей із тонічними судомою, тяжкості судом, летальності відносно відповідних показників ранкового часу (9:00) та кількості мишей з тонічними судомою, числа нападів і тривалості судом проти вечірніх (21:00) показників. Судомний синдром уранці (9:00) характеризується статистично значущим збільшенням летальності, тяжкості нападів і кількості мишей з тонічними пароксизмами відносно нічних (3:00) показників, а ввечері – максимальним зростанням відсотку тварин з тонічними судомою та тривалістю судомного періоду. Не виключено, що відносно слабка дія сполуки вранці певною мірою пов'язана зі зменшенням синтезу мелатоніну та переважуванням збуджувальних процесів у головному мозку [13, 14].

Препарат порівняння вальпроат натрію повністю захистив тварин від загибелі протягом доби, проте, як і для сполуки 78553, простежується підвищення його ефективності уночі (3:00) та, на відміну від сполуки 78553, послаблення вдень (15:00). Лише вночі

вальпроат натрію повністю усував найнебезпечніші тонічні судоми та забезпечував мінімальну тяжкість нападів, латентний період яких сягав статистичної значущості відносно показника о 15:00 на відміну від значень о 9:00 та 21:00, які мали характер тенденції. О 15:00 антиконвульсивна дія референс-препарату зменшувалася за рахунок зростання числа судом на 1 мишу, тяжкості нападів та відсотку мишей з тонічними пароксизмами до максимального значення, а також за рахунок зменшення латентного періоду до рівня синхронного контролю. На відміну від сполуки 78553, протисудомна дія вальпроату натрію майже не зменшувалась у ранковий час за виключенням втрати повного пригнічення тонічних пароксизмів.

Дані таблиці 2 свідчать, що на моделі РТЗ-індукованих судом тварини, які отримували сполуку 78553, порівняно з контролем характеризувалися несуттєвим збільшенням мезорів латентного періоду на 26,4 %, часу загибелі на 40,4% та зменшенням мезорів кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу (на 21,0 %), тяжкості судом (на 13,8 %). Достовірним зменшення було лише для мезорів кількості мишей з тонічними судомами (на 14,8 %) та летальності (на 32,0 %). У групі вальпроату натрію мезори тяжкості пароксизмів, відсотку мишей з клонічними, а також тонічними судомами значуще зменшувалися відносно контролю на 52,9; 25,0 та 58,3 % відповідно, а мезор латентного періоду збільшився в 4,4 рази ($p < 0,01$). За тяжкістю нападів, кількістю тварин з клонічними та тонічними судомами мезор у групі вальпроату натрію відносно такого на тлі сполуки 78553 зменшувався на 45,3; 25,0 та 43,5 % відповідно, а латентний період зростає у 3,5 рази ($p < 0,01$). Мезор часу загибелі визначити неможливо, оскільки жодного летального випадку зафіксовано не було.

Відмінності амплітуди хроноритму спостерігали лише між групами вальпроату натрію та сполуки 78553 для показників кількості судом та відсотку мишей з тонічними нападами (табл. 2). Вальпроат натрію значуще збільшував амплітуду цих параметрів ($p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно).

Аналіз розрахованих за допомогою косінор-аналізу акрофаз показників судомного синдрому (табл. 2) у групі контролю свідчить, що більшість з них спостерігається в період 7:00–9:00. Акрофаза часу загибелі припадає на 4:00, а латентного періоду – на 0:00. Відповідно батифаза більшості показників припадає на період 19:00–21:00, що відповідає акрофазі активності ферменту епіфізу арилалкіламін-N-ацетилтрансферази, який відповідає за синтез мелатоніну [16], а батифаза часу загибелі – на 16:00, латентного періоду – на 12:00. Зазначене співвідношення між фазами латентного періоду та інших показників судом виявляється закономірним, бо зазвичай що більшим є латентний період судом (акрофаза), то легше перебіг судомного синдрому (батифаза решти показників). Акро- та батифази кількості тварин з клонічними та тонічними судомами відсутні, тому що цей показник стабільно становить 100 % протягом однієї доби. Отже, за результатами косінор-аналізу ранкового час (7:00–12:00) характеризується тяжчим перебігом РТЗ-індукованих судом.

Хроноритм показників судомного синдрому в тварин, які отримували сполуку 78553, характеризується зміщенням акрофаз кількості та тяжкості судом, тривалості судомного періоду та часу загибелі на проміжок часу 22:00–3:00, а летальності та відсотку мишей з тонічними судомами – на 8:00–9:00 год (табл. 2). Лише акрофаза латентного періоду судом займає проміжну позицію та знаходиться на рівні 5:00. Мінімальних значень (батифаза) більшість показників набуває о 10:00–15:00, а латентний період – о 17:00. Акро- та батифаза кількості тварин з клонічними судомами відсутня, бо цей показник становив 100 % у всі досліджувані часові проміжки.

На тлі прийому вальпроату натрію відбувалося зміщення акрофази більшості показників судом на денні години 15:00–17:00 (лише латентного періоду судом на 3:00), а батифази – відповідно на нічні години 3:00–5:00 (латентного періоду відповідно на 15:00). Отже, пік антиконвульсивної активності вальпроату натрію припадає на нічні години (3:00–5:00), що частково можна

Зміни проконвульсивної активності пентилентетразолу та антиконвульсивного ефекту сполуки 78553 та вальпроату натрію протягом доби

Час	n	Латентний період, хв	Кількість судом на одну мишу	Відсоток мишей з судомами		Тяжкість судом, бал	Тривалість судомного періоду, хв	Час загибелі, хв	Летальність, %
				клонічними	тонічними				
Контроль									
3:00	6	4,59 ± 1,40	2,17 ± 0,31	100	100	5,67 ± 0,33	8,76 ± 3,51	10,0 ± 2,72	83,3
9:00	6	5,21 ± 0,77	3,0 ± 0,86	100	100	6,0 ± 0	8,16 ± 2,67	13,37 ± 2,64	100
15:00	6	3,32 ± 0,65	2,17 ± 0,60	100	100	5,67 ± 0,33	5,67 ± 3,31	6,43 ± 2,35	83,3
21:00	6	6,62 ± 1,16 ^{**}	1,83 ± 0,31	100	100	5,67 ± 0,33	4,03 ± 1,60	11,46 ± 2,68	83,3
Досліджувана сполука, 200 мг/кг									
3:00	6	7,77 ± 3,52	1,50 ± 0,22	100	66,7	4,33 ± 0,51	7,55 ± 3,32	22,52 ± 3,54	33,3
9:00	9	6,49 ± 1,76	1,89 ± 0,56	100	100*	5,56 ± 0,29*	6,29 ± 3,12	12,05 ± 3,65	77,8*
15:00	6	5,78 ± 0,74	1,33 ± 0,21	100	66,7 [#]	4,33 ± 0,51 [#]	3,20 ± 1,81	15,13 ± 2,32	33,3 [#]
21:00	6	4,74 ± 0,95	2,50 ± 0,43 [^]	100	100 ^{**^}	5,33 ± 0,42	9,68 ± 2,11 [^]	14,32 ± 3,54	66,7
Вальпроат натрію, 300 мг/кг									
3:00	6	28,51 ± 10,13	1,17 ± 0,42	66,7 [^]	0	2,17 ± 0,70	2,22 ± 1,38	–	0
9:00	6	25,67 ± 10,92	1,17 ± 0,40	66,7 [^]	33,3*	2,33 ± 0,76	3,45 ± 2,31	–	0
15:00	6	6,92 ± 1,36*	3,00 ± 0,68 [#]	100	66,67 ^{**}	3,67 ± 0,21*	6,89 ± 2,74	–	0
21:00	6	25,85 ± 10,91	1,33 ± 0,49	66,7 [^]	66,67 ^{**}	2,67 ± 0,84	6,11 ± 3,40	–	0

Примітка. Статистично значущі відмінності відносно аналогічного показника о 3:00: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; статистично значущі відмінності відносно аналогічного показника о 9:00: * $p < 0,05$; статистично значущі відмінності відносно аналогічного показника о 15:00: * $p < 0,05$.

Хронофармакологічна характеристика параметрів антиконвульсивної дії сполуки 78553 та вальпроату натрію на моделі пентилентетразол-індукованих судом за результатами косінор-аналізу

Група	Латентний період, хв	Кількість судом на одну мишу	Відсоток мишей з судомами		Тяжкість судом, бал	Тривалість судом, хв	Час загибелі, хв	Летальність, %
			клонічними	тонічними				
Мезор								
Контроль	4,93 ± 0,74	2,29 ± 0,23	100 ± 0	100 ± 0	5,75 ± 0,11	6,65 ± 1,17	10,30 ± 1,42	87,5 ± 6,0
Сполука 78553	6,23 ± 1,74	1,81 ± 0,36	100 ± 0	85,2 ± 5,5*	4,96 ± 0,46	6,64 ± 2,59	14,46 ± 3,26	55,6 ± 8,0*
Вальпроат	21,7 ± 3,35***	1,67 ± 0,31	75,0 ± 6,0***	41,7 ± 11,0***	2,71 ± 0,24***	4,66 ± 1,88	не визначається	0
Амплітуда								
Контроль	0,95 ± 0,63	0,58 ± 0,40	0	0	0,17 ± 0,22	2,58 ± 1,11	1,50 ± 0,82	8,3 ± 11,0
Сполука 78553	1,23 ± 1,48	0,26 ± 0,22	0	8,6 ± 4,8	0,5 ± 0,3	2,19 ± 1,09	1,63 ± 1,14	16,7 ± 11,0
Вальпроат	10,79 ± 4,75	0,92 ± 0,22#	16,7 ± 11,0	37,3 ± 13,0**	0,77 ± 0,27	2,69 ± 1,41	0	0
Акрофаза								
Контроль	5,88 / 0:00	2,88 / 9:00	відсутня	відсутня	5,92 / 9:00	9,22/7:00	11,8 / 4:00	95,8/9:00
Сполука 78553	7,35 / 5:00	2,1 / 22:00	відсутня	95,4 / 8:00	5,08 / 3:00	9,55/2:00	16,5 /23:00	77,0/9:00
Вальпроат	32,53 / 3:00	2,58/15:00	91,7/15:00	78,9 / 17:00	3,48 / 16:00	7,35/17:00	відсутня	відсутня
Батифаза								
Контроль	3,99 / 12:00	1,71/21:00	відсутня	відсутня	5,58 / 21:00	4,09/19:00	8,8 / 16:00	79,2/21:00
Сполука 78553	4,9 / 17:00	1,57/10:00	відсутня	63,6 / 14:00	4,08 / 15:00	5,2/14:00	13,3 /11:00	41,7/15:00
Вальпроат	10,95 /15:00	0,75 / 3:00	58,3 / 3:00	4,50 / 5:00	1,94 / 4:00	1,98/5:00	відсутня	відсутня

Примітка. Статистично значущі відмінності відносно контролю: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; статистично значущі відмінності відносно показника сполуки 78553: # $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; для акро- та батифази в численнику – значення, у знаменнику – час.

пояснити збільшенням концентрації препарату в крові саме вночі [17].

Таким чином, за результатами хронофармакологічного дослідження виразність протисудомної дії 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*D*]піридин-4-ону у мишей має синусоїдний характер упродовж однієї доби. Потужніший ефект спостерігається вдень та вночі, слабший – вранці та ввечері. Високої ефективності досліджуваної сполуки та препарату порівняння вальпроату натрію в нічний час, можливо, сприяє підвищена секреція мелатоніну, який має антиконвульсивні властивості [13]. Наявність двох піків протисудомної активності досліджуваної сполуки в протилежні періоди доби дозволяє припустити, що її дія меншою мірою зале-

жить від секреції мелатоніну, аніж ефект вальпроату натрію, який є виразним протягом усієї доби з максимумом уночі, а вдень достовірно слабшає.

Висновки

1. Циркадіанні ритми пентилентетразол-індукованих судом характеризуються тяжчим перебігом модельної патології вранці.
2. Протисудомний ефект 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*D*]піридин-4-ону має синусоїдний характер протягом однієї доби. Сполука найефективніша вдень та вночі.
3. Вальпроат натрію виявляє найвиразніші антиконвульсивні властивості в нічний час.

1. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures / B. K. MacDonald, A. L. Johnson, D. M. Goodridge [et al.] // *Ann Neurol.* – 2000. – V. 48 – P. 833–841.
2. Temporal distributions of seizure occurrence from various epileptogenic regions / T. S. Durazzo, S. S. Spencer, R. B. Duckrow [et al.] // *Neurology.* – 2008. – V. 70. – P. 1265–1271.
3. Circadian patterns of pediatric seizures / T. Loddenkemper, M. Vendrame, M. Zarowski [et al.] // *Neurology.* – 2011. – V. 76. – P. 145–153.
4. Diurnal pattern of seizures outside the hospital: is there a time of circadian vulnerability? / M. K. Pavlova, J. Woo Lee, F. Yilmaz, B. A. Dworetzky // *Neurology.* – 2012. – V. 78. – P. 1488–1492.
5. Circadian timing in cancer treatments. / F. Lévi, A. Okyar, S. Dulong [et al.] // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2010. – V. 50. – P. 377–421.
6. Prospective influences of circadian clocks in adipose tissue and metabolism / J. M. Gimble, G. M. Sutton, B. A. Bunnell [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – V. 7. – P. 98–107.
7. Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications / R. C. Hermida, D. E. Ayala, J. R. Fernández [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – V. 24. – P. 383–391.
8. Експериментальне визначення спектра протисудомної дії нових похідних піразоло[3,4-*D*]піримідин-4-ону / Д. П. Каврайський, С. Ю. Штрыголь, В. А. Георгіянц, Г. І. Северіна // *Science-Rise.* – 2016. – № 1 (1). – С. 10–17.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.
10. Löscher W. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. VI. Seasonal influences on maximal electroshock and pentylenetetrazol seizure thresholds / W. Löscher, M. Fiedler // *Epilepsy Res.* – 1996. – V. 25 (1). – P. 3–10.
11. The Influence of Red Light Exposure at Night on Circadian Metabolism and Physiology in Sprague–Dawley Rats // R. T. Dauchy, M. A. Wren, E. M. Dauchy [et al.] // *J. Am Assoc Lab Anim Sci.* – 2015. – V. 54 (1). – P. 40–50.
12. Штрыголь С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах: Монография / С. Ю. Штрыголь. – Харьков : Ависта-ВЛТ, 2007. – С. 360.
13. Circadian distribution and sleep/wake patterns of generalized seizures in children / M. Zarowski, T. Loddenkemper, M. Vendrame [et al.] // *Epilepsia.* – 2011. – V. 52 (6). – P. 1076–1083.
14. Cho C.-H. Molecular mechanism of circadian rhythmicity of seizures in temporal lobe epilepsy / C.-H. Cho // *Front Cell Neurosci.* – 2012. – V. 6. – P. 55.
15. Ramgopal S. Chronopharmacology of Anti-Convulsive Therapy / S. Ramgopal, S. Thome-Souza, T. Loddenkempe // *Current Neurology and Neuroscience Reports.* – 2013. – V. 13. – P. 339.
16. Regulation of Melatonin Secretion in a Photoreceptive Pineal Organ: An in V&O Study in the Pike / J. Falcon, J. B. Marmillon, B. Claustrat, J.-P. Collin // *The Journal of Neuroscience.* – 1989. – V. 9 (6). – P. 1943–1950.
17. Shigehiro O. Chronopharmacological study of sodium valproate in mice: dose-concentration-response relationship / O. Shigehiro, N. Shigeyuki, O. Nobuya // *Japan J. Pharmacology.* – 1988. – V. 47. – P. 11–19.

Д. П. Каврайський, С. Ю. Штриголь, В. В. Цивунін, Д. В. Штриголь
Циркадіанні ритми антиконвульсивної дії 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону та вальпроату натрію на моделі пентилентетразол-індукованих судом у мишей

Вивчено циркадіанні ритми перебігу судом на тлі прийому 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону в дозі 200 мг/кг та вальпроату натрію в дозі 300 мг/кг на моделі пентилентетразол-індукованих судом у мишей.

Дослідження виконано протягом доби в такі години: 3:00, 9:00, 15:00, 21:00. Результати оброблено статистично за допомогою програм Cosinor-Analysis 2.4 та Statistica 11.0.

Встановлено, що протисудомна дія 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл) піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону має синусоїдний характер упродовж доби. Потужніший ефект спостерігається вдень та вночі, слабший – вранці та ввечері. Вальпроат натрію чинить максимальний антиконвульсивний ефект уночі. Високої ефективності досліджуваної сполуки та препарату порівняння вальпроату натрію в нічний час, можливо, сприяє підвищена секреція мелатоніну, який має протисудомні властивості.

Ключові слова: похідні піразоло[3,4-D]піридин-4-ону, протисудомні засоби, хроноритми, циркадіанні ритми

Д. П. Каврайский, С. Ю. Штрыголь, В. В. Цивунин, Д. В. Штрыголь
Циркадианные ритмы противосудорожного действия 1-(4-метокси-фенил)-5-{2-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-D] пиридин-4-она и вальпроата натрия на модели пентилентетразол-индуцированных судорог у мышей

Изучены циркадианные ритмы течения судорог на фоне приема 1-(4-метоксифенил)-5-{2-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-D]пиридин-4-она в дозе 200 мг/кг и вальпроата натрия в дозе 300 мг/кг на модели пентилентетразол-индуцированных судорог у мышей.

Исследование выполнено в течение суток в такие часы: 3:00, 9:00, 15:00, 21:00. Результаты обработаны статистически с помощью программ Cosinor-Analysis 2.4 и Statistica 11.0.

Показано, что противосудорожное действие 1-(4-метоксифенил)-5-{2-[4-(4-метокси-фенил) пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-D] пиридин-4-она имеет синусоидальный характер в течение суток. Выраженный эффект наблюдается днем и ночью, а слабый – утром и вечером. Вальпроат натрия оказывает максимальный противосудорожный эффект ночью. Высокой эффективности исследуемого соединения и препарата сравнения вальпроата натрия в ночное время, возможно, способствует повышенная секреция мелатонина, который имеет противосудорожные свойства.

Ключевые слова: производные пиразол[3,4-D]пиридин-4-она, противосудорожные средства, хроноритмы, циркадианные ритмы

D. P. Kavraiskiy, S. Yu. Shtrygol', V. V. Tsyvunin, D. V. Shtrygol'
Circadian rhythms of anticonvulsant action of 1-(4-methoxyphenyl)-5-{2-[4-(4-methoxyphenyl) piperazine-1-yl]-2-oxoethyl}-1,5-dihydro-4H-pyrazole[3,4-D] pyridine-4-one and sodium valproate in a model of pentylenetetrazole-induced seizures in mice

Circadian rhythms of seizures flow in mice receiving 1-(4-methoxyphenyl)-5-{2-[4-(4-methoxyphenyl) piperazine-1-yl]-2-oxoethyl}-1,5-dihydro-4H-pyrazole [3,4-D] pyridine-4-one (200 mg/kg) and sodium valproate (300 mg/kg) in pentylenetetrazole-induced model of seizures has been investigated.

Research completed during the day in next hours: 3:00, 9:00, 15:00, 21:00. The results were processed statistically using Cosinor-Analysis 2.4 and Statistica 11.0 software.

It was found that anticonvulsant action of 1-(4-methoxyphenyl)-5-{2-[4-(4-methoxyphenyl) piperazine-1-yl]-2-oxoethyl}-1,5-dihydro-4H-pyrazole[3,4-D] pyridine-4-one has sinusoid characteristics during the day. Powerful effect was observed at day and night, weak – in the morning and it the evening. Sodium valproate demonstrated maximal anticonvulsant effect at night. Increased secretion of melatonin, which has anticonvulsant properties, may contribute high efficiency compound and sodium valproate during the night.

Key words: pyrazole[3,4-D]pyridine-4-one derivatives, anticonvulsants, hronorhythms, circadian rhythms

Надійшла: 3 жовтня 2016 р.

Контактна особа: Каврайський Дмитро Павлович, аспірант, кафедра фармакології та лікарської токсикології, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 57 706 30 69. Електронна пошта: kavraiskiy@gmail.com

О. В. Джигалюк¹, Г. І. Степанюк¹, Н. В. Заїчко¹,
С. І. Коваленко², К. П. Шабельник²

Вплив 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (ПК-66) на стан біоенергетичних процесів у міокарді щурів за адреналінової міокардіодистрофії

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

²Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: адреналінова міокардіодистрофія, кордарон, 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойна кислота, кардіопротекторна дія

Україна посідає одне з перших місць в Європі за показниками смертності від хвороб серцево-судинної системи (459,5 на 100 000 населення), які суттєво перевищують аналогічні показники у Франції (30,1 на 100 000 населення), Німеччині (75,1 на 100 000 населення), Польщі (88,4 на 100 000 населення), Великобританії (76,1 на 100 000 населення). У структурі загальної смертності дорослого населення України 67,0 % смертей (за статистичними даними Міністерства охорони здоров'я України за 2015 р.) були зумовлені серцево-судинними захворюваннями, що є несприятливим показником стану популяційного здоров'я [1, 2].

Сучасні лікарські засоби, які використовуються для лікування захворювань серцево-судинної системи, не завжди задовольняють запити клініцистів як через їхню недостатню ефективність, так і наявність побічних ефектів. Це зумовлює доцільність проведення досліджень, спрямованих на пошук, всебічне вивчення та подальше впровадження в клінічну практику нових лікарських засобів з кардіопротекторними властивостями. У цьому аспекті нашу увагу привернули синтезовані під керівництвом професора С. І. Коваленка на кафедрі біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету нові похідні 4-оксо(аміно-) хіназоліну, яким прита-

манні низька токсичність та політропні фармакологічні властивості [3, 4]. PASS-прогноз біологічної активності показав, що похідні 4-оксо(аміно-) хіназоліну з високою ймовірністю можуть проявляти наступні види біологічної дії: кардіопротекторну, фібринолітичну, протизапальну, психотропну, антинеопластичну, протівірусну, антиалергічну, антиастматичну, протиішемічну, антигіпертензивну, антигіпоксичну, аналгетичну, протипаркінсонічну, нейропротекторну та ін. [4].

Варто зазначити, що серед похідних 4-оксо(аміно-) хіназоліну сполука ПК-66 – 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойна кислота (рис. 1) має доведену нейропротекторну (зокрема церебропротекторну) активність при моделюванні таких патологій, як гострий та хронічний імібілізаційний стреси, гостре порушення мозкового кровообігу, що має принципове значення в комплексному лікуванні захворювань серцево-судинної системи, оскільки головний мозок є «органом-мішенню» усіх серцево-судинних захворювань [3, 5].

За даними літератури [4–7], сполука ПК-66 гальмує окисну модифікацію

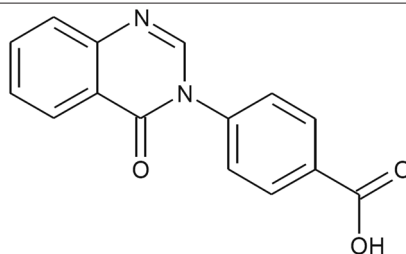


Рис. 1. 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойна кислота (сполука ПК-66)

білкових макромолекул у головному мозку, інгібує процеси ліпопероксидації мембран нейроцитів, зменшує ступінь інгібування активності антиоксидантних ферментів, попереджує пошкодження біоенергетичних процесів за ішемії та гальмує гіперпродукцію активних форм кисню нейрохімічними та біоенергетичними системами нейрону.

Дані PASS-прогнозу біологічної активності та результати попередніх досліджень щодо здатності сполуки ПК-66 знижувати показник летальності котів на моделі адреналінового та діатермокоагуляційного інфаркту міокарда обґрунтовують вивчення її впливу на показники біоенергетичних процесів у міокарді за адреналінової міокардіодистрофії (АМД) [4, 7–9].

Мета дослідження – охарактеризувати вплив сполуки ПК-66 порівняно з кордароном на вміст аденілових нуклеотидів та метаболітів вуглеводного обміну в міокарді щурів на моделі АМД.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 60 нелінійних щурах обох статей масою 165–220 г, розділених на 4 групи: I група (n = 15) – інтактні щури; II група (n = 15) – щури з експериментальною АМД без лікування (контроль); III група (n = 15) – щури з АМД, ліковані сполукою ПК-66 (10 мг/кг, внутрішньоочеревино (в/о)); IV група (n = 15) – щури з АМД, ліковані кордароном (10 мг/кг, в/о).

Усі експериментальні дослідження лабораторних тварин були проведені в лабораторії кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, атестованій Головною організацією метрологічної служби Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України (свідоцтво про атестацію від 5 березня 2013 р. № 023/13) з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 року, Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 року про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14

грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», та Закону України від 21 лютого 2006 року № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Біохімічні дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ імені М. І. Пирогова, атестованій Головною організацією метрологічної служби МОЗ України (свідоцтво про переатестацію від 2 березня 2015 р. № 049/15).

АМД моделювали за методикою О. О. Маркової (1998 р.) шляхом одноразового внутрішньом'язового введення 0,18 % розчину адреналіну тартрату (ПАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ) у дозі 1 мг/кг [10]. Як референс-препарат обрано кордарон, який широко використовується для лікування ішемічної хвороби серця [10].

Дози кордарону (10 мг/кг, ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», м. Київ) та сполуки ПК-66 (10 мг/кг) запозичені з літератури [8, 11]. Тварини контрольної групи отримували еквіоб'ємну кількість 0,9 % розчину натрію хлориду (ПАТ «Галичфарм», м. Львів).

Досліджувані речовини вводили групам тварин щоденно протягом 7 днів, перше введення – за 30 хв до моделювання АМД. Ефективність терапії оцінювали на 2 та 8 добу експерименту за динамікою вмісту аденілових нуклеотидів та метаболітів вуглеводного обміну (глікогену, лактату, пірувату).

Евтаназію щурів здійснювали шляхом дислокації шийних хребців під легким ефірним наркозом. Видалене з грудної порожнини тварин серце відмивали від крові охолодженням 1,15 % ізотонічним розчином калію хлориду (KCl), висушували фільтрувальним папером, проводили десмоліз тканини серця 30 % розчином гідроксиду калію (KOH) з додаванням етилового спирту; проби центрифугували 25 хв при 1000 g. Вміст аденілових нуклеотидів визначали в депротейнізованому трихлороцтовому супернатанті тканини серця 1 : 10 (10 % розчин трихлороцтової кислоти).

Уміст аденілових нуклеотидів визначали хроматографічним методом на пластинках «Silufol» [12]. Енергетичний заряд розраховували за формулою David E. Atkinson (1968 р.):

$$\text{Енергетичний заряд} = \frac{2\text{АТФ} + \text{АДФ}}{2(\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ})}$$

Для визначення вмісту глікогену проводили десмоліз тканини серця 30 % розчином КОН із додаванням етилового спирту. Проби центрифугували 25 хв при 1000 g, осад глікогену гідролізували в кислому середовищі, після нейтралізації гідролізату концентрацію вільної глюкози визначали глюкозооксидазним методом за допомогою набору «Глюкоза-Ф» (Філісіт-Діагностика, Україна). Уміст глікогену в тканині серця розраховували як описано [12, 13]: глікоген (мг/100 г) = $A \cdot V \cdot 0,927 \cdot 100/V_1 \cdot P$, де А – уміст глюкози в пробі (мг), V – об'єм гідролізату після нейтралізації (мл), V_1 – об'єм гідролізату для фотометрії (мл), P – наважка тканини серця (г). Уміст пірувату в тканинах серця визначали спектрофотометричним методом за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином [14], уміст лактату – за реакцією з п-оксидифенілом [14].

Цифрові дані наведено у вигляді « $M \pm m$ » для первинної вибірки (n), де M – середнє арифметичне значення, m – стандартна похибка. Вірогідність розбіжностей визначали методом варіаційної статистики з використанням двовибіркового t-критерію Стьюдента. Розрахунки здійснювали за допомогою електронних таблиць Excel програмного забезпечення Microsoft Office-2010. Статистично достовірними вважали зміни при рівні вірогідності понад 95 % ($p < 0,05$) [15].

Результати та їх обговорення. Відомо, що ключову роль у патогенезі ураження міокарда при ішемії/реперфузії та формуванні кардіоміопатій відіграє мітохондріальна дисфункція [16, 17]. За умов ішемії в міокарді порушується нормальний перебіг енергопостачаючих процесів: за кисневої депривації зменшується споживання жирних кислот – ключового субстрату тканинного дихання та окисного фосфорилування

в кардіоміоцитах, знижується вміст АТФ та фосфокреатину, що асоціюється з порушенням чисельних енергозалежних процесів, і, у першу чергу, скоротливості та мембранного транспорту. Дисфункція мітохондрій супроводжується посиленням вільнорадикальних процесів, накопиченням чисельних токсичних інтермедіатів, недоокиснених продуктів метаболізму, ацидозом, що викликає ушкодження кардіоміоцитів. Вочевидь, потенційні кардіопротектори мають впливати на різні ланки патогенезу ушкодження міокарда при ішемії/реперфузії, особливо на процеси мітохондріальної енергопродукції та вільнорадикального окиснення [16, 17].

Результати дослідження засвідчили, що введення адреналіну викликало значні порушення енергетичного обміну в міокарді щурів у різні терміни експерименту (табл. 1). Так, на 2 добу (гострий період) у щурів групи контролю реєстрували значний дисбаланс у системі аденілових нуклеотидів міокарда: уміст АТФ був нижчим на 62,3 %, у той час як уміст АДФ та АМФ був вищим відповідно на 70,2 та 119,6 % порівняно з інтактними тваринами. Виявлені зміни свідчать про розвиток мітохондріальної дисфункції з пригніченням окисного фосфорилування та його супряження з тканинним диханням у кардіоміоцитах щурів за умов АМД. На 8 добу АМД у щурів групи контролю ознаки енергодефіциту залишалися досить виразними: уміст АТФ був на 52,9 % меншим, а вміст АДФ та АМФ – вищим на 81,3 та 96,0 % відповідно, ніж у інтактних тварин. За умов АМД спостерігали значне падіння енергетичного заряду в різні терміни експерименту: у групі контролю цей показник був вірогідно ($p < 0,05$) нижчим на 33,9 та 27,8 % станом на 2 та 8 добу, ніж у інтактних щурів.

Застосування кордарону стримувало формування дисбалансу аденілових нуклеотидів у серцевому м'язі щурів за умов АМД: на 2 добу вміст міокардіального АТФ виявився вірогідно ($p < 0,05$) вищим на 47,8 %, а рівень АДФ та АМФ, навпаки, – меншим на 26,0 та 22,3 %, ніж у тварин групи контролю.

Застосування кордарону покращувало процеси окисного фосфорилування в міокарді й при подальшому спостереженні: на 8 добу в щурів групи «АМД + кордарон» вміст АТФ був вищим на 34,1 %, а вміст АДФ та АМФ – нижчим на 33,5 та 23,5 %, ніж у групі контролю.

Введення сполуки ПК-66, як і кордарону, також вірогідно ($p < 0,05$) стримувало розвиток гіпоенергетичного стану за умов АМД і за ефективністю не поступалося референс-препарату. Так, у щурів групи «АМД + ПК-66» станом на 2 та 8 добу вміст АТФ у міокарді був вищим на 35,3 та 67,0 %, а вміст АДФ був нижчим на 28,6 та 39,0 %, АМФ – на 28,6 та 24,0 % відповідно, ніж у щурів групи контролю. Введення сполуки ПК-66 та кордарону призводило до майже еквівалентного підвищення (на 19,5 та 20,2 % відповідно) енергетичного заряду в міокарді на 2 добу за АМД. Станом на 8 добу приріст енергетичного заряду в групі «АМД+ПК-66» був більш виразним,

ніж у групі «АМД + Кордарон» (24,7 % проти 16,4 % відповідно ($p \leq 0,05$)).

Таким чином, характеризуючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що сполука ПК-66 ефективно покращує функціональний стан мітохондрій і за здатністю коригувати вміст аденілових нуклеотидів у міокарді не поступається кордарону в гострому і, особливо, у підгострому періоді АМД.

За даними літератури [10], за умов гіпоксії та енергодефіциту в тканинах відбувається порушення вуглеводного обміну: пригнічуються аеробні шляхи окиснення глюкози, посилюється анаеробний гліколіз та глікогеноліз, накопичується лактат та інші недоокиснені еквіваленти, виникає ацидоз. Результати проведеного дослідження засвідчили, що на 2 добу експерименту в міокарді щурів групи контролю реєструвався значний дефіцит глікогену (-69,5 %), який залишався досить виразним (-62,9 %) і на 8 добу досліду (табл. 2). Застосування ПК-66, як і кордарону,

Таблиця 1

Уміст аденілових нуклеотидів у тканині міокарда щурів з адреналіновою міокардіодистрофією під впливом кордарону та сполуки ПК-66, М \pm т, n = 7

№ групи	Умова досліджу	Термін спостереження, доба	Уміст аденілових нуклеотидів, мкмоль/г сухої тканини			Енергетичний заряд
			АТФ	АДФ	АМФ	
I	Інтактні тварини	2	3,61 \pm 0,09	1,04 \pm 0,03	0,51 \pm 0,02	0,800 \pm 0,005
		8	3,67 \pm 0,07	1,07 \pm 0,05	0,50 \pm 0,02	0,803 \pm 0,004
II	Адреналінова міокардіодистрофія без лікування (контроль)	2	1,36 \pm 0,05*	1,77 \pm 0,16*	1,12 \pm 0,04*	0,529 \pm 0,010
		8	1,73 \pm 0,10*	1,94 \pm 0,18*	0,98 \pm 0,05*	0,580 \pm 0,009
III	Адреналінова міокардіодистрофія + ПК-66 (10 мг/кг, в/о)	2	1,84 \pm 0,04*# ^o	1,27 \pm 0,06*#	0,80 \pm 0,03*#	0,632 \pm 0,006*#
		8	2,89 \pm 0,13*# ^o	1,18 \pm 0,09*#	0,74 \pm 0,03*#	0,723 \pm 0,010*# ^o
IV	Адреналінова міокардіодистрофія + кордарон (10 мг/кг, в/о)	2	2,01 \pm 0,05*#	1,31 \pm 0,08*#	0,87 \pm 0,03*#	0,636 \pm 0,008*#
		8	2,32 \pm 0,24*#	1,29 \pm 0,06*#	0,75 \pm 0,03*#	0,675 \pm 0,018*#

*Примітка. Тут і в табл. 2: * $p < 0,05$ відносно групи інтактних щурів (I); # $p < 0,05$ відносно групи контрольних щурів (II); ^o $p < 0,05$ відносно групи щурів з адреналіновою міокардіодистрофією, лікованих кордароном (IV).*

стримувало індуковане адреналіном зниження вмісту глікогену в серцевому м'язі в різні терміни експерименту. Так, на 2 та 8 добу вміст глікогену в міокарді щурів у групі «АМД + ПК-66» був вірогідно ($p < 0,05$) вищим на 68,4 та 88,7 %, а у щурів групи «АМД + кордарон» – на 78,4 та 84,3 % відповідно, ніж у щурів групи контролю.

Про суттєве посилення анаеробного гліколізу та гліколізу за умов АМД також свідчили статистично значимі зміни вмісту лактату, пірувату і, особливо, їхнього співвідношення в міокарді тварин дослідних груп. Так, у щурів групи контролю на 2 добу вміст лактату був вищим на 237 %, а пірувату, навпаки, – нижчим на 63,4 %, ніж у інтактних тварин. За умов АМД співвідношення «лактат/піруват» підвищилось в 9,42 рази. Аналогічні, хоча й менш виразні зміни вуглеводного обміну, реєстрували й на 8 добу АМД: у щурів групи контролю вміст пірувату був нижчим на 62,1 %, лактату – вищим на 232 %, відношення «лактат/піруват» зросло в 8,83 рази порівняно з таким в інтактних тварин.

Застосування кордарону стримувало розвиток порушень вуглеводного обміну в серцевому м'язі щурів за умов АМД: на 2 та 8 добу вміст пірувату виявився вірогідно ($p < 0,05$) вищим на 91,7 та 110,6 %, а лактату, навпаки, – меншим на 30,0 та 36,8 %, ніж у тварин групи контролю. Уведення сполуки ПК-66 також вірогідно ($p < 0,05$) зменшувало активацію анаеробних процесів та запобігало накопиченню лактату в тканинах серця, і за ефективністю досліджувана сполука не поступалася кордарону. Так, у щурів групи «АМД + ПК-66» на 2 та 8 добу вміст пірувату в міокарді був вищим на 67,9 та 98,2 %, а лактату, навпаки, – нижчим на 22,1 та 28,7 % відповідно, ніж у щурів групи контролю.

Курсове лікування АМД у щурів сполукою ПК-66, як і кордароном, сприяло відновленню балансу між анаеробними та аеробними етапами метаболізму глюкози, про що свідчило статистично значиме зниження співвідношення «лактат/піруват» станом на 2 добу (на 54,1 та 63,5 % відповідно) і, особливо, на 8 добу (на 64,1 та 70,0 % відповідно) порівняно з групою контролю.

Таблиця 2

Уміст глікогену, пірувату та лактату в міокарді щурів з адреналіновою міокардіодистрофією під впливом сполуки ПК-66 та кордарону, $M \pm m$, $n = 7$

№ групи	Умова дослідження	Термін спостереження, доба	Глікоген, мг/г сухої тканини	Уміст метаболітів, мкмоль/г сухої тканини		Лактат/Піруват
				Лактат	Піруват	
I	Інтактні тварини	2	12,2 ± 0,96	2,59 ± 0,13	0,301 ± 0,012	8,64 ± 0,51
		8	11,9 ± 1,05	2,55 ± 0,22	0,298 ± 0,011	8,58 ± 0,74
II	Адреналінова міокардіодистрофія без лікування (контроль)	2	3,71 ± 0,28*	8,73 ± 0,22*	0,109 ± 0,007*	81,40 ± 3,45*
		8	4,42 ± 0,53*	8,47 ± 0,44*	0,113 ± 0,006*	75,80 ± 5,91*
III	Адреналінова міокардіодистрофія + ПК-66 (10 мг/кг, в/о)	2	6,25 ± 0,32*	6,80 ± 0,32**	0,183 ± 0,004** ^o	37,30 ± 2,21** ^o
		8	8,34 ± 0,54**	6,04 ± 0,23** ^o	0,224 ± 0,009**	27,20 ± 1,44** ^o
IV	Адреналінова міокардіодистрофія + кордарон (10 мг/кг, в/о)	2	6,62 ± 0,16**	6,11 ± 0,33**	0,209 ± 0,008**	29,70 ± 2,50**
		8	8,15 ± 0,47**	5,35 ± 0,14**	0,238 ± 0,009**	22,70 ± 1,20**

Таким чином, курсове лікування експериментальної АМД сполукою ПК-66 (4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойна кислота, 10 мг/кг, в/о) подібно до кордарону (10 мг/кг, в/о) сприяє відновленню порушених біоенергетичних процесів у серцевому м'язі щурів за умов АМД, що за даними літератури [10, 18] можна вважати одним із механізмів їхньої захисної дії на міокард.

Висновки

1. Розвиток АМД у нелікованих щурів призводить до дисбалансу в системі аденілових нуклеотидів та пригнічення аеробних шляхів окиснення глюкози. На це вказував розвиток гіпоенергетичного стану – статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження на 2 добу експерименту вмісту АТФ на 62,3 %, зростання вмісту АДФ та АМФ на 70,2 та 119,6 %

відповідно, а також збільшення вмісту лактату на 237,0 % та зниження вмісту пірувату на 63,4 % у міокарді щурів відносно показників інтактної групи.

2. Курсове (протягом 7 діб) введення сполуки ПК-66 (10 мг/кг, в/о) подібно до кордарону (10 мг/кг, в/о) стримувало розвиток гіпоенергетичного стану за умов АМД і за ефективністю не поступалося референс-препарату.

3. Застосування сполуки ПК-66, як і кордарону, сприяло відновленню балансу між анаеробними та аеробними етапами метаболізму глюкози, про що свідчить статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження співвідношення «лактат/піруват» – станом на 2 добу (на 54,1 та 63,5 %) і, особливо, на 8 добу (на 64,1 та 70,0 % відповідно) порівняно з показниками контрольної групи.

1. Гандзюк В. А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В. А. Гандзюк // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 3. – С. 45–52.
2. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / за ред. В. В. Шафранського; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – Київ, 2016. – 452 с.
3. Павлов С. В. Церебропротективна активність похідних (4-оксо-4-Н-хіназолін-3-іл)-алкіл (арил) карбонових кислот в умовах імобілізаційного стресу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05. «Фармакологія» / С. В. Павлов. – Київ, 2007. – 17 с.
4. Шабельник К. П. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості амідів (6-Н-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)алкіл(арил)карбонових кислот: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук; спец. 15.00.02 / К. П. Шабельник; ЛНМУ ім. Данила Галицького. – 2007. – 20 с.
5. Ходаківський О. А. Нейропротекторна дія похідних 4-оксо(аміно-) хіназоліну при експериментальній ішемії головного мозку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук; спец. 14.03.05 / О. А. Ходаківський; Одес. держ. мед. ун-т. – Одеса, 2009. – 21 с.
6. Альчук О. І. Актопротекторні властивості нових похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня кан. мед. наук / О. І. Альчук. – Київ, 2011. – 21 с.
7. Джигалюк О. В. Характеристика кардіопротекторних властивостей похідного 4-оксо-(аміно-) хіназоліну (сполуки ПК-66) за умов гострої коронарної ішемії / О. В. Джигалюк, Г. І. Степанюк, С. І. Коваленко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5 (24). – С. 97–98.
8. Патент України на корисну модель № UA 63814 U МПК А61К 35/00. Застосування 4-[4-оксо-3(4Н)-хіназолін] бензойної кислоти як засобу, що стимулює вінцевий кровотік / Г. І. Степанюк, С. І. Коваленко, О. В. Джигалюк, О. А. Ходаківський, К. П. Шабельник; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № U 2011 02520; заявл. 03.03.2011; опубл. 25.10.2011, Бюл. № 20.
9. Джигалюк О. В. Порівняльна оцінка впливу похідного 4-оксо(аміно-) хіназоліну (сполуки ПК-66) та перлінганіту на динаміку показників вінцевої та центральної гемодинаміки у котів в умовах наркозу / О. В. Джигалюк, Г. І. Степанюк, О. А. Ходаківський // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 779–782.
10. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 150 с.
11. Джигалюк О. В. Морфологічні зміни міокарда при експериментальній ішемії в умовах застосування кардіопротекторів / О. В. Джигалюк, Г. І. Степанюк, С. В. Вернигородський // Вісник морфології. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 19–25.
12. Прохорова М. И. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / М. И. Прохорова. – Ленинград : Из-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.
13. Мохорт М. А. Вплив блокаторів кальцієвих каналів похідних 1, 4-дигідропіридину – димеодипіну та амлодипіну – на енергетичний метаболізм міокарда щурів за умов доксорубіцинової кардіоміопатії / М. А. Мохорт, В. В. Сачок // Журнал НАМН України. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 417–421.

14. Асатиани В. С. Биохимическая фотометрия / В. С. Асатиани. – Москва : Изд-во АН СССР, 1957. – 836 с.
15. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL // С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2000. – 320 с.
16. Redox balance and cardioprotection / F. Tullio, C. Angotti, M. G. Perrelli [et al.] // Basic Res Cardiol. – 2013. – V. 108, № 6. – P. 392. – doi: 10.1007/s00395-013-0392-7.
17. Hausenloy D. J. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target / D. J. Hausenloy, D. M. Yellon // J. Clin. Invest. – 2013. – V. 123, № 1. – P. 92–100. – doi:10.1172/JCI62874
18. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова, Е. А. Нагорная. – Киев, 2009. – 155 с.

О. В. Джигалюк, Г. І. Степанюк, Н. В. Заичко, С. І. Коваленко, К. П. Шабельник, Вплив 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (ПК-66) на стан біоенергетичних процесів у міокарді щурів за адреналінової міокардіодистрофії

Мета дослідження – охарактеризувати вплив 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (сполуки ПК-66) порівняно з кордароном на вміст аденилових нуклеотидів та метаболітів вуглеводного обміну в міокарді щурів на моделі адреналінової міокардіодистрофії (АМД).

АМД моделювали в білих нелінійних щурів шляхом одноразового внутрішньом'язового введення 0,18 % розчину адреналіну тартрату. Досліджувані речовини – сполука ПК-66 та референс-препарат кордарон вводили групам тварин щоденно внутрішньоочеревинно (в/о) один раз на день протягом 7 днів, перше введення – через 30 хв після моделювання АМД. Ефективність терапії оцінювали на 2 та 8 добу експерименту за динамікою вмісту аденилових нуклеотидів та метаболітів вуглеводного обміну (глікоген, лактат, піруват) у міокарді.

Проведене дослідження показало, що курсове введення 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (ПК-66) у дозі 10 мг/кг подібно до кордарону (10 мг/кг, в/о) вірогідно ($p < 0,05$) стримувало розвиток гіпоенергетичного стану за умов АМД і за ефективністю не поступалося референс-препарату. Так, у щурів у групі «АМД + ПК-66» станом на 2 та 8 добу міокардіальний вміст АТФ був вищим на 35,3 та 67,1 %, а вміст АДФ був нижчим на 28,6 та 39,1 % та АМФ – на 28,6 та 24,5 % відповідно, ніж у щурів групи контролю. Уведення сполуки ПК-66 та кордарону викликало майже еквівалентне підвищення (на 19,5 та 20,2 %) енергетичного заряду в міокарді станом на 2 добу АМД. Станом на 8 добу пріріст енергетичного заряду в групі «АМД+ПК-66» був більш виразним, ніж у групі «АМД + кордарон» – 24,7 % проти 16,4 % відповідно.

Застосування кордарону стримувало розвиток порушень вуглеводного обміну в серцевому м'язі щурів за умов АМД: станом на 2 та 8 добу вміст пірувату виявився вірогідно ($p < 0,05$) вищим на 91,7 та 110,6 %, а лактату, навпаки, – меншим на 30,0 та 36,8 %, ніж у тварин групи контролю. Введення сполуки ПК-66 також вірогідно ($p < 0,05$) стримувало активацію анаеробних процесів та запобігало накопиченню лактату в тканинах серця, і за ефективністю досліджувана сполука не поступалася кордарону. Так, у щурів у групі «АМД + ПК-66» станом на 2 та 8 добу міокардіальний вміст пірувату був вищим на 67,9 та 98,2%, а лактату, навпаки, – нижчим на 22,1 та 28,7% відповідно, ніж у щурів групи контролю.

Таким чином, курсове лікування експериментальної АМД сполукою ПК-66 (4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойна кислота, 10 мг/кг, в/о) подібно до кордарону (10 мг/кг, в/о) сприяє відновленню порушених біоенергетичних процесів у міокарді щурів за умов патології та може бути одним з механізмів їхньої кардіопротекторної дії.

Ключові слова: адреналінова міокардіодистрофія, кордарон, 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойна кислота, кардіопротекторна дія

О. В. Джигалюк, Г. И. Степанюк, Н. В. Заичко, С. И. Коваленко, К. П. Шабельник

Влияние 4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислоты (ПК-66) на состояние биоэнергетических процессов в миокарде крыс при адреналиновой миокардиодистрофии

Цель исследования – охарактеризовать влияние 4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислоты (соединения ПК-66) в сравнении с кордароном на содержание адениловых нуклеотидов и метаболитов углеводного обмена в миокарде крыс на модели адреналиновой миокардиодистрофии (АМД).

Миокардиодистрофию моделировали на белых нелинейных крысах путем однократного внутримышечного введения 0,18 % раствора адреналина тартрата. Исследуемые вещества – соединение ПК-66 и референс-препарат кордарон вводили группам животных ежедневно внутрибрюшинно (в/б) один раз в день на протяжении 7 дней, первое введение – через 30 мин после моделирования АМД. Эффективность терапии оценивали на 2 и 8 сутки эксперимента по динамике содержания адениловых нуклеотидов и метаболитов углеводного обмена (гликоген, лактат, пируват) в миокарде.

Проведенное исследование показало, что курсовое введение 4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислоты (ПК-66, 10 мг/кг, в/б) подобно кордарону (10 мг/кг, в/б) достоверно сдерживало развитие гипознергетического состояния в условиях АМД, и по эффективности соединение ПК-66 не уступало применению кордарона. Так, у крыс в группе «АМД + ПК-66» на 2 и 8 сутки содержание АТФ было выше на 35,3 и 67,1 %, а содержание АДФ было ниже на 28,6 и 39,1 %, а АМФ – на 28,6 и 24,5 % соответственно, чем у крыс группы контроля. Введение соединения ПК-66 и кордарона вызвало почти эквивалентное повышение (на 19,5 и 20,2 %) энергетического заряда в миокарде на 2 сутки АМД. На 8 сутки прирост энергетического заряда в группе «АМД + ПК-66» был более выразительным, чем в группе «АМД + кордарон» – 24,7 % против 16,4 % соответственно.

Применение кордарона сдерживало развитие нарушений углеводного обмена в сердечной мышце крыс в условиях АМД: по состоянию на 2 и 8 сутки содержание пирувата было достоверно выше на 91,7 и 110,6 %, а лактата, наоборот, – меньше на 30,0 и 36,8 %, чем у животных группы контроля. Введение соединения ПК-66 также достоверно сдерживало активацию анаэробных процессов и предотвращало накопление лактата в ткани сердца, и по эффективности не уступало кордарону. Так, у крыс в группе «АМД + ПК-66» на 2 и 8 сутки содержание пирувата было выше на 67,9 и 98,2 %, а лактата, наоборот, ниже на 22,1 и 28,7 % соответственно, чем у крыс группы контроля.

Таким образом, курсовое лечение экспериментальной АМД соединением ПК-66 (4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислоты) подобно кордарону способствует восстановлению нарушенных биоэнергетических процессов в миокарде крыс в условиях патологии и может быть одним из механизмов их кардиопротекторного действия.

Ключевые слова: адреналиновая миокардиодистрофия, кордарон, 4 [4 оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойная кислота, кардиопротекторное действие

O. V. Dzhyhaliuk, H. I. Stepaniuk, N. V. Zaichko, S. I. Kovalenko, K. P. Shabelnyk
The effect of 4-[4-oxo-4H-quinazoline-3-il] benzoic acid (compound PK-66) on the state of myocardial bioenergetics under adrenaline myocardial dystrophy on rats

The aim of the study is to characterize the effect of 4-[4-oxo-4H-quinazoline-3-il] benzoic acid (compound PK-66) and cordarone on the contents of adenine nucleotides and carbohydrate metabolites in the myocardium of rats on the model of adrenalin myocardial dystrophy.

Myocardial dystrophy was modeled on white nonlinear rats by a single intramuscular injection of adrenaline tartrate solution (0,18 %). Test substances – compound PK-66 and reference drug cordarone were administrated to animals daily i.p. for 7 days. Effect of therapy evaluated on the 2 and 8 days by the contents of adenine nucleotides and carbohydrate metabolites (glycogen, lactate, piruvate) in myocardium.

The study showed that the administration of compound PK-66 similar to cordarone significantly hampered the development of the hypoenergy state in adrenaline myocardiodystrophy and was as effective as the use of cordarone. Thus, in the group of rats «Adrenaline myocardiodystrophy + PK-66» on the 2 and 8 days of pathology myocardial ATP content was higher by 35,3 and 67,1 % and ADP content was below 28,6 and 39,1 %, and AMP – 28,6 and 24,5 %, respectively, compared with control rats. Administration of the compound PK-66 and cordarone caused almost equivalent increase (by 19,5 and 20,2 %) of the energy charge in the myocardium on the 2 day of the adrenaline myocardiodystrophy. By the 8 day energy charge increase in the group «Adrenaline myocardiodystrophy + PK-66» was more expressive than «Adrenaline myocardiodystrophy + cordarone» group – 24,7 % versus 16,4 %, respectively.

Cordarone administration hampered the development of disorders of carbohydrate metabolism in the heart muscle of rats in the conditions of adrenaline myocardiodystrophy; at the 2 and 8 days the pyruvate content was significantly higher at 91,7 and 110,6 %, and lactate in contrast was less by 30,0 and 36,8 % than that of control groups of animals. Administration of PK-66 compound also significantly limited the activation of anaerobic processes and prevented the accumulation of lactate in the tissues of the heart and was as effective as cordarone. Thus, in the group of rats «Adrenaline myocardiodystrophy + PK-66» at the 2 and 8 days the myocardial pyruvate content was higher to 67,9 and 98,2 %, and lactate in contrast below 22,1, and 28,7 % respectively, than in the control group of rats.

Thus the course administration of PK-66 compound to rats with myocardial dystrophy like cordarone contributes to the restoration of bioenergetic processes in the myocardium of rats with pathology and may be one of the mechanisms for its cardioprotective action.

Key words: adrenaline myocardial dystrophy, cordarone, 4-[4-oxo-4H-quinazoline-3-il] benzoic acid, cardioprotective activity

Надійшла: 29 серпня 2016 р.

Контактна особа: Степанюк Георгій Іванович, професор, кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018. Тел.: + 38 0 432 61 14 00.

Є. В. Залигіна, О. А. Подплетня

Скринінгове дослідження противиразкової активності густих екстрактів з незрілих плодів горіха волоського

Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України

Ключові слова: горіх волоський, густий екстракт, противиразкова активність, виразкова хвороба, фітопрепарати

Виразкова хвороба (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) є найпоширенішими хронічними захворюваннями в світі, на ці недуги сьогодні страждають 10–20 % усього дорослого населення, близько 5 млн хворих зареєстровано в Україні, і цей показник невинно зростає. Щороку в світі діагностують понад 1,2 млн нових випадків раку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1–3]. Зважаючи на це, питання безпечної та ефективної фармакологічної корекції ВХ та виразкових уражень шлунка і ДПК, розробка нових гастро-дуоденопротекторних лікарських засобів залишається актуальним питанням сьогодення [4–6].

В останнє десятиріччя серед світової спільноти спостерігається зростання попиту на ефективні та безпечні лікарські засоби природного походження [7]. Насамперед, це пов'язано з умістом у лікарських рослинах комплексу біологічно активних речовин (БАР), хімічний склад яких подібний до організму людини [8, 9]. Вони сприяють відновленню й нормалізації життєво важливих процесів, забезпечують організм необхідними мінералами й вітамінами, на певному рівні підтримують обмін речовин, нормалізують апегит, поліпшують процеси секреції, всмоктування, сприяють відновленню нормальної мікрофлори, позитивно впливають на нервову та ендокринну систему, покращують трофіку слизової оболонки ШКТ, а також виявляють протизапальну, антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію [10–13].

Нашу увагу привернув горіх волоський (*Juglans regia L.*). Він займає важ-

ливе місце серед культурних рослин вітчизняної флори. За валовим виробництвом Україна посідає 3, а за експортом – 6 місце у світі. Валове виробництво горіхів у країні за останні 15 років подвоїлося та становить близько 100 тис. т на рік [14].

У своєму складі горіх волоський містить велику кількість БАР [10, 15–18]. За хімічною структурою їх можна класифікувати наступним чином: гідролізовані таніни (мономери та дімери), похідні елагової кислоти, катехіни, похідні дикарбоксильованих кислот, нуклеїнові кислоти, амінокислоти, вітаміни та мікроелементи [19]. Досвід застосування горіха волоського в народній медицині та гомеопатії характеризує його як протимікробний, протизапальний та регенеруючий засіб. Сьогодні фармакологічні ефекти, що притаманні цій рослині, пов'язують, головним чином, з умістом нафтохінону юглонолу [20, 21]. БАР, що входять до складу лікарської рослинної сировини (ЛРС) горіха волоського, є безпечними й, відповідно, цікавими з точки зору профілактики та комплексної терапії гострих та хронічних запальних процесів ШКТ [22].

Мета дослідження – провести скринінгове дослідження противиразкової активності густих водних (ЕГВ) та водно-спиртових екстрактів (ЕГВС) з незрілих плодів горіха волоського та обрати найефективніший серед них. Визначити умовно-терапевтичну дозу обраного екстракту.

Матеріали та методи. Об'єкти дослідження – водний та водно-спиртові (екстрагент – спирт етиловий 30, 70, 96 %) густі екстракти з незрілих плодів горіха волоського, які були нами отримані сумісно з науковцями НФаУ (під керівництвом професора В. А. Георгіянц)

та стандартизовані за вмістом юглону методом високоефективної рідинної хроматографії.

Препаратом порівняння було обрано альтан (комплексний рослинний лікарський препарат на основі суплідь вільхи клейкої та вільхи сірої), до складу якого входять похідні елаготанінів (елагова і галова кислоти, етилгалат, альнітаніни), гідролізовані таніни (елагова і галова кислоти), які забезпечують препарату протимікробну дію. Флавоноїди (кверцетин, рутин, катехін, лейкоантоціан) виявляють репаративні властивості за рахунок стимуляції синтезу білка та покращання місцевого кровопостачання. Протизапальний ефект забезпечується антиоксидантними властивостями та пригніченням активності ферментів у циклі арахідонової кислоти. Препарат виявляє гастропротекторні та противираzkові властивості.

Фармакологічне дослідження противираzkової активності водних та водно-спиртових екстрактів проводили на моделі спирто-преднізолонної виразки шлунка, яку відтворювали в щурів згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України [23]. Спирто-преднізолонну суміш (преднізолон у дозі 20 мг/кг і етиловий спирт 80 % із розрахунку 0,6 мл на 100 г маси тіла) вводили внутрішньошлунково одноразово білим щурам, яких попередньо витримували на голодній дієті (24 год) з вільним доступом до води. Досліджувані екстракти та препарат порівняння вводили внутрішньошлунково в лікувально-профілактичному режимі: щоденно одноразово, починаючи за 3 дні до моделювання патології та закінчуючи в день відтворення виразки (останнє введення через 1 год після введення спирто-преднізолонної суміші). Через 24 год тварин виводили з експерименту шляхом етаназії відповідно до вимог біоетики, забирали шлунки та проводили їхнє макроскопічне вивчення. Оцінку інтенсивності виразкового ураження й противираzkової активності досліджуваних екстрактів проводили за наступними показниками: відсоток тварин з виразками в групі, середній ступінь тяжкості виразки (ССТВ), виразковий індекс (ВІ) та інтегральний

показник терапевтичного ефекту препаратів – противираzkова активність (ПВА, %).

Ступінь тяжкості виразки, що відображає ступінь ураження слизової оболонки шлунка експериментальних тварин залежно від площі виразки (ступеня дистрофічних порушень шлунка), оцінювали в балах, зокрема: 0 – відсутність видимих ушкоджень; 1 – наявність набряку чи крововиливів, 1–3 невеликі виразки; 2 – декілька (понад 3) невеликих виразок або 1 виразка значних розмірів; 3 – виразка значних розмірів (діаметр до 4 мм); 4 – декілька великих виразок; 5 – проривна виразка.

ПВА досліджуваних екстрактів визначали як відношення ВІ у контрольній групі до ВІ у дослідній групі. Результати дослідження обробляли за застосуванням статистичного пакета програми «STATISTICA® for Windows 7.0» (StatSoft Inc.). Враховуючи відповідність розподілу більшості кількісних даних нормальному закону (за критерієм Колмогорова-Смірнова – 100 %, Шапіро-Уїлка – 62,5 %), оцінку достовірності відмінностей середніх проводили за t-критерієм Стьюдента з поправкою Бонфероні (Bonferroni test) при множинних порівняннях; відносних показників – за двостороннім точним критерієм Фішера (Fisher exact).

Результати та їх обговорення. На основі макроскопічного огляду шлунків, у групі інтактного контролю змін СОШ і виразок не виявлено, тоді як у групі модельної патології (неліковані тварини) спостерігали гіперемію, геморагії, набряк, порушення складчастості СОШ, що може свідчити про інтенсивне виразкоутворення. Це підтверджують результати макроскопічного дослідження СОШ тварин експериментальних груп (таблиця). Найменші значення ССТВ і ВІ порівняно з усіма групами лікованих тварин спостерігали в разі застосування ЕГВС 30 у дозах 25 мг/кг та 50 мг/кг, тобто цей екстракт виявив найбільшу противираzkову ефективність. Для ЕГВС 30 у дозі 25 мг/кг значення ССТВ і ВІ дорівнюють (0,67 ± 0,52) і 0,44 відповідно, а для ЕГВС 30 у дозі 50 мг/кг – (0,5 ± 0,55) і 0,25 відповідно. Важливо, що екстракти горіха

Показники противиразкової дії густих водних та водно-спиртових екстрактів з незрілих плодів горіха волоського на моделі гострої спирто-преднізолонної виразки в щурів, $M \pm m$, $n = 6$

Експериментальна група, (n = 6)	Кількість тварин з виразками в групі, %	Ступінь тяжкості виразки, бал $M \pm m$	Виразковий індекс	Противиразкова активність, %
Інтактний контроль	—*	—**	—	—
Модельна патологія	100,0 (6/6)	4,33 ± 0,21	4,33	—
Альтан, 1 мг/кг	100,0 (6/6)	1,50 ± 0,22**	1,50	65,38
ЕГВ, 10 мг/кг	100,0 (6/6)	2,00 ± 0,37**	2,00	53,84
ЕГВ, 25 мг/кг	83,3 (5/6)	1,33 ± 0,33**	1,11	74,36
ЕГВ, 50 мг/кг	83,3 (5/6)	1,17 ± 0,31**	0,97	77,57
ЕГВС 30, 5 мг/кг	100,0 (6/6)	1,83 ± 0,31**	1,83	57,69
ЕГВС 30, 10 мг/кг	100,0 (6/6)	1,17 ± 0,17**	1,17	73,08
ЕГВС 30, 25 мг/кг	66,7 (4/6)	0,67 ± 0,21**/# ^o	0,44	89,74
ЕГВС 30, 50 мг/кг	50,0 (3/6)	0,50 ± 0,22**/# ^o / ^o / ^o	0,25	94,23
ЕГВС 30, 100 мг/кг	66,7 (4/6)	0,83 ± 0,31**/ ^o	0,56	62,96
ЕГВС 70, 10 мг/кг	83,3 (5/6)	1,0 ± 0,26**	0,83	80,77
ЕГВС 70, 25 мг/кг	83,3 (5/6)	1,33 ± 0,42**	0,89	74,36
ЕГВС 70, 50 мг/кг	66,7 (4/6)	0,83 ± 0,31**	0,56	87,18
ЕГВС 96, 10 мг/кг	83,3 (5/6)	1,50 ± 0,34**	1,25	71,16
ЕГВС 96, 25 мг/кг	100,0 (6/6)	1,83 ± 0,31**	1,83	57,69
ЕГВС 96, 50 мг/кг	100,0 (6/6)	2,17 ± 0,40**	2,17	50,00

Примітка. * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ відносно групи модельної патології; # $p < 0,05$ відносно групи, що отримувала альтан; ^o $p < 0,05$; ^o $p < 0,01$ відносно групи, що отримувала ЕГВС 30 у дозі 5 мг/кг; ^o $p < 0,05$ відносно групи, що отримувала ЕГВС 30 у дозі 10 мг/кг; ЕГВ – екстракт густий водний; ЕГВС 30, 70, 96 – екстракт густий водно-спиртовий (30, 70, 96 % спирт етиловий).

волоського та референс-препарат (альтан) на даній моделі виявили достовірну противиразкову дію відносно групи модельної патології, зменшуючи показники ССТВ і ВІ. Максимальну ПВА виявив ЕГВС 30 у дозах 25 мг/кг та 50 мг/кг (89,74 та 94,23 % відповідно). Альтан за величиною ПВА (65,38 %) достовірно поступався ЕГВС 30 у дозі 25 мг/кг та 50 мг/кг, але переважав екстракти ЕГВС 96 у дозах 25 мг/кг та 50 мг/кг (57,69 та 50,0 % відповідно) та ЕГВ у дозі 10 мг/кг (53,84 %).

За величиною ПВА екстракти можна розташувати таким чином: ЕГВС 30, 50 мг/кг (94,23 %) > ЕГВС 30, 25 мг/кг (89,74 %) > ЕГВС 70, 50 мг/кг (87,18 %) > ЕГВС 70, 10 мг/кг (80,77 %) > ЕГВ, 50 мг/кг (77,57 %) > ЕГВ, 25 мг/кг = ЕГВС 70, 25 мг/кг (74,36 %) > ЕГВС 30, 10 мг/кг (73,08 %) > ЕГВС 96, 10 мг/кг (71,16 %) > Альтан, 1 мг/

кг (65,38 %) > ЕГВС 96, 25 мг/кг (57,69 %) > ЕГВ, 10 мг/кг (53,84 %) > ЕГВС 96, 50 мг/кг (50 %).

При порівнянні ефекту різних доз ЕГВС 30 потрібно зазначити, що найменшу ПВА спостерігали в дозі 5 мг/кг – 57,69 %. ВІ склав 1,83, а стан СОШ практично не відрізнявся від модельної патології. У групі тварин, яким вводили ЕГВС 30 у дозі 10 мг/кг, показники наближались до таких у групі інтактного контролю, ВІ дорівнює 1,17, а ПВА – 73,08 %. На тлі лікування ЕГВС 30 у дозі 25 мг/кг стан тварин не відрізнявся від такого у групі інтактного контролю. ВІ склав 0,44, а розрахована на його основі ПВА – 89,74 %. Подальше збільшення дози до 50 мг/кг призвело до збільшення ПВА (94,23 %), ВІ склав 0,25. При збільшенні дози до 100 мг/кг показники ПВА та ВІ почали зменшуватися та склали 62,96 % та

0,56 відповідно. Достовірне зменшення ССТВ та найбільшу ПВА спостерігали на тлі використання доз 25 мг/кг та 50 мг/кг.

Аналізуючи вищевикладене, можна розмістити дози ЕГВС 30 у порядку зростання противиразкової активності в наступній послідовності: 5 мг/кг < 10 мг/кг < 25 мг/кг < 50 мг/кг > 100 мг/кг. Оскільки різниця активності доз 25 мг/кг і 50 мг/кг незначна, а різниця у величині доз суттєва (2 рази), то доцільно для подальших поглиблених досліджень рекомендувати саме дозу 25 мг/кг як умовно-терапевтичну.

Пояснити такі розбіжності в ефективності різних екстрактів можна тим, що при використанні як екстрагенту спирту етилового 30 %, окрім спирторозчинних, екстрагуються також гідрофільні БАР з ЛРС горіха волоського, а при збільшенні концентрації спирту понад 50 % кількість екстрагованих гідрофільних речовин різко зменшується [22]. Таким чином, найбільшу ефективність ЕГВС 30 порівняно з іншими густими екстрактами з незрілих плодів горіха волоського та референс-препаратом можна пояснити оптимально збалансованим вмістом екстрагованих БАР.

До складу густих водних екстрактів з незрілих плодів горіха волоського входять дубильні речовини (похідних пірогалолу), натуральні барвники (каротиноїди, катехіни, лейкоантоціани), органічні (яблучна, лимонна) і фенолкарбонові (галова та її метиловий ефір) кислоти, стероїди, флавоноїди (авікулярин, гіперозид, кверцетин, кемпферол), вітаміни та мікроелементи. Усі ці речовини виявляють різнопланові фармакологічні ефекти, але для дослідження були цікавими наступні: антиоксидантний, антипроліферативний, протимікробний, репаративний, протизапальний. Слід наголосити, що в екстрактах горіха волоського БАР потенціюють ефекти одна одної та комплексно діють на відновлення функцій організму та є відносно безпечними [15, 22, 24]. До складу густих водно-спиртових екстрактів, окрім усіх вищеперахованих речовин, входять нафтохінони (юглон, α -юглон, β -гідрюглон, 5-глюкозид-гідрюглону). За даними літератури, юглон проявляє протимікробні, протизапальні, антипро-

тозойні, антипаразитарні, загальнозміцнюючі, антиоксидантні, протипухлинні та інші властивості [15, 24]. Нафтохінони в поєднанні з іншими БАР, що входять до складу ЕГВС 30, посилюють дію один одного: таніни посилюють антиоксидантну, протимікробну та протизапальну дію; флавоноїди – протизапальну, антиоксидантну, протипухлинну дію; вітаміни та мікроелементи в поєднанні з юглоном прискорюють регенерацію тканин; амінокислоти забезпечують водорозчинність нафтохінонів [22, 24].

Таким чином, оптимальне співвідношення БАР з максимальною гастропротекторною ефективністю та низькою токсичністю досягається при використанні спирту етилового 30 % як екстрагента для отримання густого екстракту горіха волоського, який у дозах 25 та 50 мг/кг виявляє максимальну противиразкову дію порівняно з іншими екстрактами та референс-препаратом.

Слід зазначити, що досліджувані екстракти різною мірою здатні коригувати виразкові ураження. Проводячи порівняльну оцінку результатів макроскопічного дослідження СОШ щурів за умов спирто-преднізолонної виразки за показником ПВА на тлі лікування водним і водно-спиртовими екстрактами, більш ефективним виявився ЕГВС 30, що пояснюється збалансованим вмістом БАР. Ефективною слід вважати дозу 25 мг/кг.

Висновки

1. На основі скриїнгового дослідження водних та водно-спиртових екстрактів з незрілих плодів горіха волоського на моделі спирто-преднізолонної виразки шлунка в щурів виявлено їхню противиразкову активність.
2. Встановлено, що застосування густого водно-спиртового екстракту (ЕГВС 30) у дозах 25 та 50 мг/кг чинить максимальну противиразкову дію, яка перевищує активність не тільки інших екстрактів, а й препарату порівняння альтану.
3. Одержані результати дозволяють прогнозувати ефективність густого водно-спиртового екстракту (30 % спирт етиловий) у дозі 25 мг/кг та вважати його перспективним засобом для лікування ВХ.

1. Куркин В. А. Фитотерапия гастрита и язвенной болезни / В. А. Куркин // Российские аптеки. – 2006. – № 6. – С. 12–14.
2. Рапопорт С. И. Гастриты / С. И. Рапопорт, С. А. Тюляндин, В. М. Моисеенко. – Москва : ИД «Медпрактика-М», 2010. – 20 с.
3. Степанов Ю. В. Желудочно-кишечные кровотечения / Ю. В. Степанов, В. И. Залевский, А. В. Косинский. – Днепрпетровск : Лира, 2011. – 232 с.
4. Елисеев А. Г. Язвенная болезнь. Что делать? / А. Г. Елисеев. – Москва : РИПОЛ классик, 2008. – 64 с.
5. Antibiotic treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection / S. M. A. Campo, A. Zullo, C. Hassan, S. Morini // Recent Patents Antiinfect. Drug. Dis. – 2007. – V. 2. – P. 11–17.
6. Chey W. D. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection / W. D. Chey, B. C. Wong // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – V. 102, № 8. – P. 1808–1825.
7. Шигабутдинова Ф. Г. Роль фитотерапии в гастроэнтерологии / Ф. Г. Шигабутдинова // Альтернативная медицина. – 2004. – № 3. – С. 38–40.
8. Давидова К. С. Подходы к оценке эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в современной фармацевтической практике / К. С. Давыдова, И. Е. Шохин, Г. В. Раменская, В. Г. Кукес // Вісник фармації. – 2010. – № 3 (63). – С. 66–68.
9. Солодовниченко Н. М. Лікарська рослина сировина та фітопрепарати / Н. М. Солодовниченко, М. С. Журавльов, В. М. Ковальов. – Харків : Вид-во НФаУ: «Золоті сторінки», 2001. – 408 с.
10. Ардатская М. Д. Клиническое применение пищевых волокон: [метод. пособие] / М. Д. Ардатская. – Москва : 4ТЕ Арт, 2010. – 48 с.
11. Калинин А. В. Язвенная болезнь / А. В. Калинин // Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение; под ред. А. В. Калинина, А. И. Хазанова. – Москва : Миклош, 2007. – С. 70–94.
12. Фадеев П. А. Язвенная болезнь / П. А. Фадеев. – Москва : ООО «Издательство Оникс»: ООО «Издательство «Мир и Образование», 2009. – 128 с. – (Энциклопедия медицинских знаний).
13. Bartnik W. Clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection / W. Bartnik // Pol Arch Med Wewn. – 2008. – V. 118, № 7–8. – P. 426–430.
14. Затоковий Ф. Т. Інноваційне забезпечення виробництва горіха грецького в Придністровсько-Прикарпатському регіоні / Ф. Т. Затоковий, Л. Ф. Сатіна // Передгірне та гірське землеробство і тваринництво. – 2009. – Вип. 51 (1). – С. 57–61.
15. Кісельова Н. П. Розробка складу та технології настойки листя горіху грецького : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків та промислова фармація» / Н. П. Кісельова; Українська фармацевтична академія. – Харків, 1998. – 16 с.
16. Ковальов В. М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В. М. Ковальов, О. І. Павлій, Т. І. Ісакова. – Харків : «Прапор», вид. НФаУ. – 2000 – 703 с.
17. Крулич Р. В. Дослідження вагових показників плодів горіхоплідних культур / Р. В. Крулич // Вісник Львівського національного аграрного університету. Сер : Агроінженерні дослідження. – 2013. – № 17. – С. 161–165.
18. Научные основы здорового питания / В. А. Тутельян, А. И. Вялков, А. Н. Разумов [и др.]. – Москва : ИД «Панорама», 2010. – 816 с.
19. Поперечний А. М. Цінність горіхової сировини та передумови до процесів її переробки / А. М. Поперечний, В. Г. Корнійчук // Обладнання та технології харчових виробництв. Збірник наукових праць. – Київ, 2009. – Вип. 20. – 5 с.
20. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. ; Ed. by James Swarbrick. – New York / London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
21. Tree Nuts. (Walnut polyphenols: structures and functions) / Ed. by Fereidoon Shahidi. – Boca Raton/ London/ New York : CRC Press Taylor & Francis Grup, 2009. – 307 p.
22. Изучение противовоспалительной активности жидкого экстракта из листа ореха грецкого / Л. Г. Савченко, О. И. Набока, Л. С. Петровская, Н. П. Киселева // Лекарства – человеку: Сб. научн. тр. – 1998. – Т. VII. – С. 202–204.
23. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек.; за ред. чл.- кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ : ВД «Авіцена», 2001. – 528 с.
24. Levenstein S. The very model of a modern etiology : a biopsychosocial view of peptic ulcer / S. Levenstein // Psychosom. Med. – 2000. – V. 62, № 2. – P. 176–185.

Є. В. Залигіна, О. А. Подплетня

Скринінгове дослідження протівиразкової активності густих екстрактів з незрілих плодів горіха волоського

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки є найпоширенішими хронічними захворюваннями в світі.

Мета дослідження – провести скринінгове дослідження протівиразкової активності густих водних та водно-спиртових екстрактів з незрілих плодів горіха волоського та обрати найефективніший серед них.

Об'єктами дослідження стали водний і водно-спиртові (екстрагент спирт етиловий 30, 70, 96 %) густі екстракти з незрілих плодів горіха волоського, які були стандартизовані за змістом юглону методом високоефективної рідинної хроматографії. Препаратом порівняння був обраний альтан, який виявляє гастропротекторні та протівиразкові властивості.

Фармакологічне дослідження протівиразкової активності водних і водно-спиртових екстрактів проводили на моделі спиртово-преднізолонової виразки шлунка щурів. Оцінку інтенсивності вираз-

кового ураження і противиразкової активності проводили за показниками інтенсивності утворення виразкових дефектів у слизовій оболонці шлунка: відсоток тварин з виразками в групі, середній ступінь тяжкості виразки, виразковий індекс і інтегральний показник терапевтичного ефекту препаратів – противиразкова активність.

У результаті дослідження було встановлено противиразкову активність досліджуваних екстрактів. Доведено, що застосування екстракту густого водно-спиртового з концентрацією спирту етилового 30 % у дозі 25 мг / кг чинить максимальний противиразковий ефект порівняно з іншими екстрактами та препаратом порівняння Альтаном. Отримані результати дозволяють вважати густі екстракти горіха волоського перспективними засобами для лікування виразкової хвороби, а створення лікарських препаратів на їхній основі доцільним.

Ключові слова: горіх волоський, густий екстракт, противиразкова активність, виразкова хвороба, фітопрепарати

Е. В. Залыгина, Е. А. Подплетняя

Скрининговое исследование противоязвенной активности густых экстрактов из незрелых плодов ореха грецкого

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки являются самыми распространенными хроническими заболеваниями в мире.

Цель исследования – проведение скринингового исследования противоязвенной активности густых водных и водно-спиртовых экстрактов из незрелых плодов ореха грецкого и выбор наиболее эффективного среди них.

Объектами исследования стали водный и водно-спиртовые (экстрагент спирт этиловый 30, 70, 96 %) густые экстракты из незрелых плодов ореха грецкого, которые были стандартизированы по содержанию юглона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Препаратом сравнения был выбран альтан, который проявляет гастропротекторные и противоязвенные свойства.

Фармакологическое исследование противоязвенной активности водных и водно-спиртовых экстрактов проводили на модели спирто-преднизолоновой язвы желудка у крыс. Оценку интенсивности язвенного поражения и противоязвенной активности проводили по показателям интенсивности образования язвенных дефектов в слизистой оболочке желудка: процент животных с язвами в группе, средняя степень тяжести язвы, язвенный индекс и интегральный показатель терапевтического эффекта препаратов – противоязвенная активность.

В результате исследования была установлена противоязвенная активность исследуемых экстрактов. Доказано, что применение экстракта густого водно-спиртового с концентрацией спирта этилового 30 % в дозе 25 мг/кг оказывает максимальный противоязвенный эффект в сравнении с другими экстрактами и препаратом сравнения альтаном. Полученные результаты позволяют считать густые экстракты ореха грецкого перспективными средствами для лечения язвенной болезни, а создание лекарственных препаратов на их основе целесообразным.

Ключевые слова: орех грецкий, густой экстракт, противоязвенная активность, язвенная болезнь, фитопрепараты

Е. V. Zalygina, E. A. Podpletnyaya

Screening study of antiulcer activity of thick extracts from unripe fruits of walnut

Gastric and duodenal ulcers are the most common chronic diseases in the world.

The aim of the work – to carry out the screening study of antiulcer activity of thick aqueous and aqueous-alcohol extracts from unripe fruits of walnut and choose the most effective among them.

The objects of study were water and water-alcohol (ethyl alcohol 30, 70, 96 % as extractant) of thick extracts from unripe fruits of walnut, which were standardized at juglone content by HPLC.

As comparison drug was selected Altan with gastroprotective and antiulcer properties.

Pharmacological study of antiulcer activity of aqueous and aqueous-alcohol extracts were carried out on the model of alcohol-prednisolone gastric ulcers in rats. Assessment of intensity of ulcerative lesions and antiulcer activities conducted in terms of the intensity of the formation of ulcers in the gastric mucosa: the percentage of animals with ulcers in the group, the average degree of severity of the ulcer, ulcerative index and the integral index of the therapeutic effect of drugs – antiulcer activity.

The antiulcerous effect of the investigated extracts was learnt. It was revealed that the application water-alcohol of thick extract (of 30 % ethyl alcohol) at 25 mg /kg exhibited the maximal antiulcer effect which exceeded the antiulcerous effects of other extracts, and the effects of medicine of comparison Altan. These results suggest, that a thick walnut extracts are interesting for future study as antiulcerous agents and for the creation of medicinal forms containing them.

Key words: walnut, thick extract, antiulcerous effect, peptic ulcer, phytomedicines

Надійшла: 30 вересня 2016 р.

Контактна особа: Залыгина Е. В., здобувач, кафедра загальної та клінічної фармації, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», буд. 2, пл. Соборна, м. Дніпропетровськ, 49000. Тел.: + 38 0 93 590 51 30. Електронна пошта: avis.rara@hotmail.com

В. Б. Ларіонов

Хіральність як фактор впливу на фармакокінетику похідних 1,4-бенздіазепіну

Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського
Національної академії наук України, м. Одеса

Ключові слова: хіральність, похідні 1,4-бенздіазепіну, фармакокінетика, фармакологічна дія

Значна кількість синтетичних лікарських засобів існують у вигляді суміші двох, а часто й більшого числа просторових ізомерів, що відрізняються за своєю біологічною дією. Лише 15 % синтетичних препаратів, що знаходяться на європейських ринках, є окремими стереоізомерами, інші 85 % – сумішами ізомерів [1]. Наслідки таких відмінностей не завжди безпечні. Розпізнавання стереоізомерів сполуки при введенні її в організм відбувається на різних стадіях: при зв'язуванні з ферментами та рецепторами, при транспорті через мембрани (всмоктуванні), у процесах розподілу між тканинами. Усі ці процеси вивчає фармакокінетика [2].

З можливих варіантів існування оптично активних сполук (асиметричні атоми, гальмування ротаційної рухомості планарних фрагментів чи син-анти ізомерія, асиметрія лігандів координаційної сфери тощо) присутність асиметричного атома вуглецю є найпоширенішою причиною існування природних хіральных біологічно активних речовин. Той факт, що окремі оптичні ізомери проявляють різний вплив на фізіологічні процеси, робить аналіз та вивчення їхнього існування об'єктом прискіпленої уваги сучасних фармакологів. Пов'язане це як з тим, що може кардинально змінюватись не тільки напрям їхнього біологічного ефекту (класичним, хоча й драматичним, прикладом цього є талідомід [3]), але й певні фармакокінетичні показники [2, 4].

Виявлення фармакокінетичних і фармакодинамічних особливостей окремих ізомерів відкриває перспективні

напрями вдосконалення вже відомих лікарських засобів. У той самий час сучасні методи дозволяють отримувати в чистому вигляді конкретні ізомери й вибирати з них найефективніші та (або) з найменшою токсичністю [3, 4].

Оскільки в найбільшому ступені біологічний ефект проявляється при розвитку «швидких» ефектів (концентраційно-залежні, що реалізуються через взаємодію з рецепторами), більш зручними для вивчення комплексу фармакокінетичних/фармакодинамічних показників є застосування сполук з центральним нейроактивним ефектом. Прикладом таких речовин є похідні 1,4-бенздіазепіну, що мають у деяких випадках асиметричний атом у положенні «3» гетерокільця.

Мета дослідження – аналіз факторів хіральності окремих похідних 1,4-бенздіазепіну в контексті їхнього впливу на фармакокінетичні/фармакодинамічні властивості.

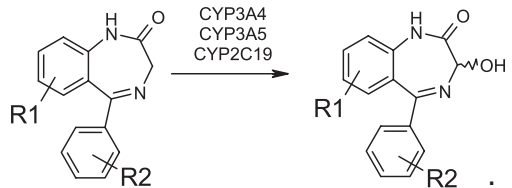
Матеріали та методи. Експериментальні процедури з тваринами були здійснені відповідно до Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах. У роботі використано ¹⁴С-аналоги 1,4-бенздіазепінів, синтезованих у відділу медичної хімії Фізико-хімічного інституту імені О. В. Богатського НАН України. Для вивчення процесів розподілу *in vivo* сполуки вводили тваринам (групи по 6 тварин) внутрішньоочеревинно в дозах 1,5–14,0 мг/кг. Під хлороформним наркозом через 0,5 год тварин декапітували та відбирали зразки крові та мозку. Уміст вільних ліпофільних метаболітів у гомогенатах мозку (1:5 маса:об'єм, у 0,9 % NaCl) або крові визначали після екстракції хлороформом (при додаванні 0,5 моль/л розчину бурштинової кислоти) із

подальшою препаративною радіохроματοграфією (пластини Silufol UV 254) [5]. У зонах, що містять індивідуальні речовини, визначали вміст радіоактивних продуктів (у перерахунку на мкмоль/г (або мкмоль/см³) органу чи тканини) на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI CARB Canberra RACKARD 2700. У водному середовищі після екстракції ліпофільних сполук також визначали загальний вміст водорозчинних метаболітів.

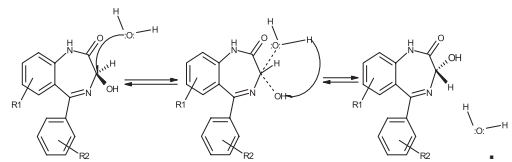
За умов *in vitro* швидкість гідролізу препарату «Левана» (концентрація – 300 мкг/см³) визначали паралельно в буферному розчині (0,1 моль/л натрій-фосфатний буфер, рН 7,4) та у відповідних буферних розчинах, що містять плазму крові й гомогенати мозку та печінки. Уміст ліпофільних та водорозчинних метаболітів визначали зазначеним вище методом та перераховували в мкмоль/г (або мкмоль/см³). Аналіз кінетики гідролізу проводили в координатах «швидкість гідролізу-концентрація (на кінцевий момент часу інкубації t)» і у подвійних зворотних координатах за алгоритмами [6]. Статистичну обробку даних проводили після попередньої перевірки на відповідність нормальному закону розподілу. Дані представлені у вигляді «середнє ± стандартне відхилення» ($M \pm m$); вірогідність різниці з контрольними значеннями розраховували за методом Стьюдента [7].

Результати та їх обговорення. З часу винаходу першого представника цієї групи – хлордіазепоксиду в 1955 році було синтезовано велику кількість похідних, переважними компонентами фармакологічного спектра яких були анксиолітична, снодійна, протиепілептична та міорелаксуюча дія. Проте з позиції стереохімії та фармакологічної активності оптичних ізомерів увагу привертають здебільшого похідні, що містять замісник (або два нееквівалентні замісники) у положенні «3» гетероцикла, зокрема, лоразепам та темазепам (3-гідроксипохідні). Варто відмітити, що фармакологічною активністю характеризуються не тільки вихідні сполуки, але й відповідні метаболіти, що утворюються в організмі з незамі-

чених по положенню «3» бенздіазепінів. Прикладом цього є оксазепам та 3-гідроксифеназепам, які є активними метаболітами діазепаму та феназепаму відповідно. Утворення 3-гідроксипохідного є результатом окиснювального гідроксилювання, що перебігає здебільшого в печінці за участю відповідних ізоформ монооксигеназ – CYP3A4, CYP3A5 та CYP2C19 [8]:



У літературі відсутні дані щодо оптичної конфігурації сполук, які утворюються в цьому процесі. До того ж атом вуглецю в положенні «3» може легко піддаватись нуклеофільній атаці, унаслідок чого з індивідуального енантіомеру швидко утворюється рацемічна суміш:



Так, рацемізація, що відбувається *in vivo*, є одним з факторів, який не вирішує проблему використання вже згаданого індивідуального ізомеру талідоміду – точніше, його S-ізомеру, що переходить у суміш S- та R-форм [9].

Проте беручи до уваги ензиматичний характер цього процесу, очікуваним є утворення певного стереоізомеру – R- або S- енантіомеру. Однак якщо неможливо встановити факт утворення окремої форми, то на користь цього говорить зворотна реакція – гідролітичне розщеплення естерів 3-гідроксифеназепаму. Так, оцтовий естер (3-ацетокси-похідне 1,4-бенздіазепіну) рацемічної суміші під впливом карбоксипептидаз мікросомальної фракції печінки гідролізується стереоселективно з утворенням R-3-гідроксипохідного та накопиченням S-ацильованого енантіомеру [10]. Можливість селективного накопи-

чення однієї з оптичних форм у даному випадку пояснюється тим, що ацетилований гідроксил є менш рухомих та не зазнає швидкої рацемізації.

Іншим представником похідних 3-гідроксифеназепаму є препарат «Левана», що являє собою геміестер сукцинату. Естерний зв'язок передбачає можливість його гідролізу як спонтанно, так і під впливом неспецифічних карбоксиестераз [11, 12], які присутні в багатьох тканинах – переважно міжклітинно або в мікосоммах [13]. Неспецифічність ферментів цієї групи виражається в гідролітичному розщепленні естерних, амідних або тіоестерних зв'язків різних сполук як ендогенного, так й екзогенного походження. Карбоксилестерази ссавців, що локалізуються в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів, клітинах кишечника, нирок, серця та ін. [14], каталізують гідроліз меперидину [15] (специфічність до естерів, що містять залишки аліфатичних спиртів), іринотекану [16] та ін.

Вилучення з біоматеріалу та встановлення конфігурації асиметричного центру є складним завданням, зокрема тому, що на кожному з етапів може відбуватись рацемізація досліджуваної сполуки. Та навіть різниця в швидкості гідролізу «Левани» в окремих органах та тканинах, яка може бути оцінена *in vitro*, дає можливість запропонувати ензиматичний характер цього процесу й очікувати утворення певної енантіоформи. Так, швидкість гідролізу «Левани» у гомогенатах органів значно вища за швидкість спонтанного гідролізу в водному середовищі (0,1 моль/л натрійфосфатний буфер, рН 7,4), хоча й ~50 % від загальної кількості препарату піддається спонтанному гідролізу протягом експерименту (48 год). Присутність метаболіту 3-гідроксифеназепаму, як першого метаболіту, реєструється в усіх пробах гомогенатів біологічних об'єктів (табл. 1), але динаміка його накопичення лише в контролі є лінійною. У плазмі крові та гомогенатах печінки зміна його концентрації є різною внаслідок подальшого метаболізму та утворення водорозчинних метаболітів (табл. 1), зокрема – глюкуронових або сульфатних кон'югатів. Після ек-

тракції хлороформом у водному середовищі виявляється певний уміст радіоактивного матеріалу, що за кількістю є значно вищим, ніж у контрольному експерименті (табл. 1). З метою визначення участі ізоформ карбоксиестераз у метаболізмі препарату було розраховано константи Міхаеліса та величини максимальної швидкості реакції гідролізу для різних органів та тканин (табл. 2), з яких можна зробити висновок, що ферменти, які каталізують гідроліз сполуки, мають органоспецифічну властивість ($p \leq 0,05$). Це співвідноситься з даними щодо різної швидкості гідролізу речовини, яка є найменшою в плазмі крові (де найбільша величина K_m), та найшвидша в гомогенаті печінки (найменша величина K_m). У той самий час значна різниця у величині K_m для печінки та мозку, та однаковий порядок величин швидкості гідролізу препарату в гомогенатах цих органів (табл. 1) можна пояснити наявністю більшої кількості неспецифічних гідролітичних ферментів у мозку.

Припускаючи стереоселективність ензиматичного гідролізу «Левани», можливо пояснити розбіжності в нейродоступності та фармакологічному спектрі вихідної сполуки та її первинного метаболіту (3-гідроксипохідне). Так відомо, що на відміну від свого активного метаболіту, «Левана» має значний снодійний ефект та слабку міорелаксантну дію [17]. Також концентрація 3-гідроксипохідного в мозковій тканині після введення «Левани» є значно вищою, ніж після введення самого 3-гідроксипохідного. Це свідчить про наявність стереоселективного компоненту в загальному процесі гідролізу «Левани», унаслідок чого локально підвищується концентрація одного з його ймовірних стереоізомерів та відбувається зміна фармакологічного спектра 3-гідроксифеназепаму з переважно снодійною дією при його введенні в формі гемісукцинату, оскільки при цьому спостерігається підвищення як власне концентрації активного метаболіту в мозку, так і співвідношення концентрацій «мозок/кров» [17] разом з низьким співвідношенням концентрацій для вихідної сполуки («Левана») (табл. 3).

Концентрація «Левани», 3-гідроксифеназепаму та водорозчинних метаболітів у гомогенатах органів та тканин мишей протягом часу інкубації (гідроліз *in vitro*), мкмоль/см³, $M \pm m$, $n = 4$

Час інкубації, год	Концентрація, мкмоль/см ³			
	контроль	мозок	кров	печінка
<i>«Левана»</i>				
1	-	76 ± 1	155 ± 14	68 ± 4
3	176 ± 13	63 ± 5**	137 ± 18	65 ± 10**
6	-	66 ± 2	103 ± 7	62 ± 5
10	171 ± 1	62 ± 2**	116 ± 11*	53 ± 2**
24	157 ± 21	38 ± 1*	67 ± 6*	40 ± 2*
30	-	38 ± 2	53 ± 2	37 ± 1
33	-	28 ± 5	67 ± 5	34 ± 1
48	88 ± 9	21 ± 1**	43 ± 3*	28 ± 2**
<i>3-гідроксифеназепам</i>				
0,5	-	90 ± 3	163 ± 9	109 ± 20
1	-	119 ± 4	150 ± 9	128 ± 1
3	189 ± 1	125 ± 23	146 ± 14	118 ± 11*
6	-	98 ± 39	142 ± 5	88 ± 4
10	206 ± 5	151 ± 8*	158 ± 4**	99 ± 7**
24	229 ± 13	107 ± 2**	196 ± 8	79 ± 7**
30	-	131 ± 12	197 ± 11	60 ± 6
33	-	109 ± 10	203 ± 7	53 ± 9
48	308 ± 10	97 ± 20**	36 ± 2**	70 ± 6**
<i>Залишкові водорозчинні метаболіти</i>				
0,5	-	18 ± 2	4,3 ± 0,6	14 ± 1
1	-	12 ± 1	4,1 ± 0,1	20 ± 3
3	1,05 ± 0,03	14 ± 1**	7,8 ± 0,6**	16 ± 1**
6	-	10 ± 1	6,3 ± 0,5	16 ± 3
10	1,17 ± 0,05	9,3 ± 0,4**	12,6 ± 0,5**	12 ± 1**
24	1,2 ± 0,1	13 ± 1**	9,6 ± 0,9**	15 ± 1**
30	-	16 ± 1	11 ± 1	15 ± 1
33	-	15 ± 2	15 ± 4	15 ± 2
48	1,17 ± 0,04	11 ± 2**	20 ± 1**	19 ± 1**

Примітка. «-» – вміст не визначався; *достовірно порівняно з контролем ($p \leq 0,05$); **достовірно порівняно з контролем ($p \leq 0,01$).

Селективний характер утворення одного з оптичних ізомерів при гідролізі «Левани» обумовлений тим, що в її структурі вже присутній асиметричний центр, а сама сполука є сумішшю оптичних ізомерів, тому в тканинах мозку можна очікувати локальне підвищення концентрації лише одного з них. Навпаки, у молекулі активного метаболіту гідазепаму (що утворюється при окиснювальному дезалкоксилуван-

ні по атому N¹) хіральний центр у положенні «3» відсутній, а власне метаболіт переважно утворюється поза межами ЦНС (як гідрофільна сполука, гідазепам майже не долає гематоенцефалічний бар'єр). Структура активних метаболітів «Левани» та гідазепаму відрізняються лише присутністю атомів хлору в о-положенні фенольного кільця та, що є більш важливим, наявністю замісника в положенні «3» (гідроксиль-

Таблиця 2

**Кінетичні параметри ферментативного гідролізу ^{14}C -«Левани»
у плазмі крові та гомогенатах органів мишей**

Параметр ферментативного процесу	Плазма	Мозок	Печінка
K_m , ммоль/мг протеїну	129 ± 10	47 ± 11	$0,45 \pm 0,04$
V_{max} , ммоль/дм ³ · год · мг протеїну	$6,9 \pm 0,5$	19 ± 4	12 ± 1

Таблиця 3

**Уміст радіоактивних сполук (вихідна сполука та активний метаболіт)
у мозку й крові та співвідношення їхніх концентрацій після введення
препарату «Левана» мишам у різних дозах ($M \pm m$, $n = 6$)**

Доза, мг/кг	$C_{\text{мозок}}$, мкмоль/г	$C_{\text{кров}}$, мкмоль/см ³	Співвідношення концентрацій ($C_{\text{мозок}}/C_{\text{кров}}$)
<i>«Левана»</i>			
1,5	$2,3 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,5$	$0,56 \pm 0,10$
3	$3,4 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,4$	$0,58 \pm 0,05$
7	$4,1 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,5$	$0,59 \pm 0,05$
10	$4,3 \pm 0,1$	$6,4 \pm 0,6$	$0,67 \pm 0,06$
14	$6,5 \pm 0,3$	$10,1 \pm 1,1$	$0,64 \pm 0,08$
<i>3-гідроксипохідне (активний метаболіт)</i>			
1,5	$2,6 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,6$	$0,93 \pm 0,17$
3	$5,8 \pm 0,8$	$6,9 \pm 1,6$	$0,85 \pm 0,16$
7	$8,2 \pm 1,0$	$9,5 \pm 2,6$	$0,87 \pm 0,21$
10	$10,6 \pm 1,1$	$13,2 \pm 4,1$	$0,80 \pm 0,23$
14	$15,8 \pm 1,2$	$19,0 \pm 5,2$	$0,83 \pm 0,22$

на група), тому можна очікувати значний внесок просторової орієнтації цього центру в фармакологічний спектр сполук. Дійсно, у фармакологічному спектрі гідазепаму поряд з притаманним усім похідним 1,4-бенздіазепіну, більш виразною є транквілізуюча дія з майже відсутнім снодійним ефектом, завдяки чому він позиціонується як «денний транквілізатор».

Впливом процесу рацемізації оптичних ізомерів (з відповідною різницею активації ГАМК-бенздіазепінового комплексу) також можна пояснити надзвичайно високий знеболювальний ефект серед 3-алкоксипохідних 1,4-бенздіазепіну – активні метаболіти «Левани» та гідазепаму з етоксид- та пропоксизамісниками в положенні «3» демонструють значну анальгетичну дію з дуже незначним компонентом седації [18, 19]. «Фіксація» замісника в певному положенні за рахунок введення менш рухомої алкоксильної групи разом з низькою (порівняно з естерним зв'язком) реакційною здатністю етерного зв'язку

підвищують стабільність існування окремих стереоізомерів та роблять більш вірогідним зв'язування одного з них з відповідними рецепторними центрами.

Висновки

Аналіз впливу фармакокінетичних характеристик похідних 1,4-бенздіазепіну та їхніх метаболітів на фармакологічні властивості дозволяє запропонувати пошук перспективних сполук з селективною активністю серед їхніх стереоізомерів з хіральною центром у положенні «3» гетерокільця.

Утворення активного метаболіту з «Левани» в організмі відбувається переважно під впливом гідролітичних ензимів. Органоспецифічність (визначена, як різниця для кожного органу величина K_m) та висока швидкість гідролізу у мозку ($V_{max} = 19 \pm 4$ ммоль/дм³ · год · мг протеїну), а також різниця у прояві компонентів фармакологічного спектра «Левани» та продукту її гідролізу можуть бути наслідком стереоселективного характеру цього процесу.

1. Jozwiak K. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology, Third Edition / K. Jozwiak, W. J. Lough, I. W. Wainer. – CRC Press, 2012. – 332 p.
2. McConathy J. Stereochemistry in Drug Action / J. McConathy, M. J. Owens // Prim Care Companion J. Clin Psychiatry. – 2003. – V. 2, № 5. – P. 70–73.
3. Eriksson T. Clinical pharmacology of thalidomide / T. Eriksson, S. Björkman, P. Höglund // Eur J Clin Pharmacol. – 2001. – V. 5, № 7. – P. 365–376.
4. Jozwiak K. Drug stereochemistry – IV / Jozwiak K., John Long W., I. W. Wainer // Series: Drug in Pharmaceutical Science. – V. 211. – 322 p.
5. Головенко Н. Я. Определение транквилизаторов 1,4-бенздиазепинового ряда и их метаболитов в биологических средах / Н. Я. Головенко, В. Г. Зиньковский // Хим.-фарм. журн. – 1978. – Т. 12, № 1. – С. 3–14.
6. Келети Т. Основы ферментативной кинетики / Т. Келети. – Москва : Мир. – 1990, 348 с.
7. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / В. Ю. Урбах. – Москва : Медицина, 1975. – 297 с.
8. Human liver microsomal diazepam metabolism using cDNA-expressed cytochrome P450s : role of CYP2B6, 2C19 and the 3A subfamily / S. Ono, T. Hatanaka, S. Miyazawa [et al.] // Xenobiotica. – 1996. – V. 26, № 11. – P. 1155–1166.
9. Alpha-fluoro-substituted thalidomide analogues / H. W. Man, L. G. Corral, D. I. Stirling, G. W. Muller // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – V. 20, № 13. – P. 3415–3417.
10. Виділення і характеристика карбоксилестерази печінки свині та її використання у стереоселективному гідролізі похідних 1,4-бенздіазепін-2-ону / С. А. Андронаті, Є. А. Шестеренко, О. В. Севастьянов [та ін.] // Біотехнологія. – 2011. – Т. 4, № 5. – С. 71–76.
11. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. – Одесса : Астропринт, 2004. – 720 с.
12. Головенко Н. Я. Биохимическая фармакология пролекарств / Н. Я. Головенко, И. А. Кравченко. – Одесса : «Экология», 2007. – 360 с.
13. Satoh T. The mammalian carboxylesterases: From Molecules to Functions / T. Satoh, M Hosokawa // Pharmacol toxicol. – 1998. – V. 38. – P. 257–288.
14. Redinbo M. R. Human carboxylesterase 1: from drug metabolism to drug discovery / M. R. Redinbo, S. Bencharit, P. M. Potter // Biochem. Soc. Trans. – 2003. – V. 31, № 1. – P. 620–624.
15. Binding and hydrolysis of meperidine by human liver carboxylesterase hCE-1 / J. Zhang, J. C. Burnell, N. Dumauval, W. F. Bosron // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1999. – V. 290, № 1. – P. 314–318.
16. Micheal W. Mouse liver and kidney carboxylesterase rapidly hydrolyzes antitumor prodrug irinotecan and the n-terminal three quarter sequence determines substrate selectivity / W. Micheal, X. Mingxing // Drug Metab. – 2003. – V. 31, № 1. – P. 21–27.
17. Особенности снотворного действия и фармакокинетики гемисукцината 3-оксифеназепам (препарат левана) / Т. А. Воронина, В. Б. Ларионов, Н. Я. Головенко, Л. Н. Неробкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 1. – С. 3–6.
18. Analgesic Effects of 3-Substituted Derivatives of 1,4-Benzodiazepines and their Possible Mechanisms / V. I. Pavlovsky, O. V. Tsybalyuk, V. S. Martynuk [et al.] // Neurophysiology. – 2013. – V. 45, № 5/6. – P. 427–432.
19. Кравченко И. А. Фармакологическая активность новых производных 1,4-бенздиазепина / И. А. Кравченко, И. Н. Радаева, Н. А. Жукова // Укр. наук-мед. мол. журн. – 2011. – № 4. – С. 60–62.

В. Б. Ларионов

Хіральність як фактор впливу на фармакокінетику похідних 1,4-бенздіазепіну

Значна кількість синтетичних лікарських засобів існує у вигляді суміші двох, а часто й більшого числа просторових ізомерів, що відрізняються за біологічною дією, тоді як вивчення фармакокінетичних і фармакодинамічних особливостей окремих ізомерів відкриває перспективні напрями вдосконалення вже відомих лікарських засобів. *Мета дослідження* – аналіз факторів хіральності окремих похідних 1,4-бенздіазепіну в контексті їхнього впливу на фармакокінетичні/фармакодинамічні властивості.

Аналіз впливу фармакокінетичних характеристик похідних 1,4-бенздіазепіну та їхніх метаболітів на фармакологічні властивості дозволяє запропонувати пошук перспективних сполук з селективною активністю серед їхніх стереоізомерів з хіральним центром у положенні «3» гетерокільця. На прикладі препарату «Левана» було продемонстровано органоспецифічність (різниця у величинах K_m) та високу швидкість гідролізу в мозку ($V_{max} = 19 \pm 4$ ммоль/дм³ · год · мг протеїну), а також різницю в прояві компонентів фармакологічного спектра «Левани» та продукту її гідролізу, що можуть бути наслідком стереоселективного характеру цього процесу.

Ключові слова: хіральність, похідні 1,4-бенздіазепіну, фармакокінетика, фармакологічна дія

В. Б. Ларионов

Хиральность как фактор влияния на фармакокинетику производных 1,4-бенздиазепина

Значительное количество синтетических лекарственных соединений существуют в виде смеси двух или более пространственных изомеров, различающихся своим биологическим действием, тогда как изучение фармакокинетических и фармакодинамических особенностей отдельных изомеров открывает перспективные направления улучшения уже известных лекарственных средств. *Цель исследования* – анализ факторов хиральности отдельных производных 1,4-бенздиазепина в контексте их влияния на фармакокинетические/фармакодинамические свойства.

Анализ влияния фармакокинетических характеристик производных 1,4-бенздиазепина и их метаболитов на фармакологические свойства позволяет предложить поиск перспективных соединений с селективной активностью среди их стереоизомеров с хиральным центром в положении «3» гетерокольца. На примере препарата «Левана» продемонстрирована органспецифичность (разница у величинах K_m) и высокая скорость гидролиза в мозге ($V_{max} = 19 \pm 4$ ммоль/(дм³ · ч · мг белка), а также разница в проявлении компонентов фармакологического спектра «Леваны» и продукта ее гидролиза, что может быть следствием стереоселективного характера этого процесса.

Ключевые слова: хиральность, производные 1,4-бенздиазепина, фармакокинетика, фармакологическое действие

V. B. Larionov

Chirality as the factor of influence on 1,4-benzodiazepine derivatives pharmacokinetics

A significant number of synthetic drugs exist as a mixture of two or more configurational isomers, which differ in their biological activity, and studying of pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of individual isomers represents promising possibilities to upgrade already known drugs. *The aim of the work* was the analysis of chirality factors of certain 1,4-benzodiazepine derivatives as background that influences on their pharmacokinetic/pharmacodynamic properties.

Analysis of pharmacokinetic properties of 1,4-benzodiazepine derivatives and their metabolites on pharmacological properties allows to offer perspective compounds with selective activity among their chiral stereoisomers with «3» heteroring position. With the drug «Levana» as example the organ-specific difference (difference in K_m values) and high hydrolysis rate in brain ($V_{max} = 19 \pm 4$ mmol/(dm³ · h · mg protein) was shown; there is also noted the difference in pharmacological spectrum of «Levana» and its hydrolysis product which may be due to stereoselectivity of this process.

Key words: chirality, 1,4-benzodiazepine derivatives, pharmacokinetics, pharmacological action

Надійшла: 17 жовтня 2016 р.

Контактна особа: Ларіонов Віталій Борисович, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, буд. 86, Любодорфська дор., м. Одеса, 65080. Тел.: +38 0 48 765 94 02.
Електронна пошта: vitaliy.larionov@gmail.com

Д. Ф. Літвіненко¹, В. А. Козир¹, О. Е. Марцинко²

Пошук потенційних антигіпоксантив серед оригінальних гетерометалічних комплексів германію та 3d-металів на основі лимонної та винної кислот

¹Державна установа «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», м. Київ

²Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Ключові слова: координаційні сполуки германію, скринінг, антигіпоксанти

Проблема захисту організму від наслідків, викликаних гострою нестачею кисню, була й залишається актуальною для медицини екстремальних станів і фармакології.

Однією з найнебезпечніших форм екзогенної гіпоксії є гіпоксична гіпоксія в поєднанні з прогресуючою гіперкапнією, яка виникає при низькому парціальному тиску кисню та високій концентрації діоксиду вуглецю в повітрі, що вдихається. Така гіпоксія розвивається, як правило, у замкнутому невентильованому просторі та більш відома як гіпоксія замкнутого простору (ГЗП). Остання миттєво формується за умов різних екстремальних ситуацій, коли порушується штатна робота системи киснезабезпечення в герметичному об'єкті, де вміст кисню стрімко знижується, а концентрація вуглекислого газу збільшується [1–4].

ГЗП може розвиватися при польоті на великій висоті різних герметичних літальних об'єктів зі штучною генерацією кисню (космонавти, льотчики), при експлуатації глибинних апаратів та автономних костюмів (водолази, рятувальники, пожежники), а також на морських судах (підводні човни, батискафи), у наземних та підземних приміщеннях закритого типу (командні пункти військових частин, штаби, укриття цивільної оборони, шахти, сховища різного типу) [5].

Незважаючи на існуючий широкий спектр препаратів антигіпоксичної дії,

наразі в реєстрі лікарських засобів відсутні такі, що здатні суттєвим чином коригувати наслідки впливу гострого гіпоксичного синдрому, що розвивається саме в замкнутому просторі [6]. В останнє десятиріччя особливу увагу хіміків-синтетиків та фармакологів зосереджено на всебічному вивченні координаційних сполук германію з біолігандами, що відрізняються різноманітністю фармакодинамічних ефектів, прийнятним фармакокінетичним профілем та відносно нешкідливістю [7–11]. У цьому сенсі особливу зацікавленість як потенційні засоби фармакокорекції гострих невідкладних станів, основу патогенезу яких складає гіпоксичний синдром, викликають гетерометалічні комплекси германію та 3d-металів (цинк, мідь, марганець) з лимонною та винною кислотами. Цілеспрямований синтез таких сполук виконано вперше на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського державного університету імені І. І. Мечникова під керівництвом професора І. Й. Сейфуліної.

Мета дослідження – провести скринінг потенційних антигіпоксантив серед уперше синтезованих координаційних сполук германію з есенціальними мікроелементами на основі лимонної та винної кислот.

Матеріали та методи. Досліди проведено на 90 білих нелінійних щурах самцях масою 160–200 г у відділі фармакокінетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» відповідно до методичних рекомендацій [12].

Експериментальною моделлю був патологічний процес, що розвивається

зареєстровано також вірогідне ($P < 0,05$) збільшення тривалості життя щурів за умов ГЗП порівняно з контролем. Показано, що за показниками P і K_3 , які складають 49,78 % та 1,49 відповідно, протигіпоксичні властивості сполуки ОКАГЕРМ-6 є досить виразними, але дещо поступаються ОКАГЕРМ-4.

Незначну протигіпоксичну ефективність за умов гострої гіпоксії з гіперкапнією проявляє і сполука ОКАГЕРМ-5, за профілактичного введення якої показник P дорівнює 42,47 %, а величина K_3 дорівнює 1,43. Варто зазначити, що середня тривалість життя щурів у гермокамері за введення цієї сполуки вірогідно ($P < 0,05$) відрізняються від показника контрольної групи, але не має достовірної різниці з референтним показником. Менш виразні протигіпоксичні властивості на фоні модельованої патології зареєстровані в групах щурів, що отримували ОКАГЕРМ-1 та ОКАГЕРМ-2. Як видно з таблиці 1, тривалість життя тварин при застосуванні цих сполук збільшувалась на 36,59 і 29,86 %, а коефіцієнт протигіпоксичного захисту склав 1,33 та 1,30 відповідно. Сполука ОКАГЕРМ-3 не проявила будь-яких протигіпоксичних властивостей, оскільки показник P дорівнює 3,64 %, а величина K_3 – 1,04. Зроблена у подальшому спроба підвищити дозу ОКАГЕРМ-3 призвела до токсичних проявів.

Наразі є аксіомою, що ключовим показником ефективності будь-якої сполуки в скринінгових дослідженнях є перебіг клінічних симптомів патологічного стану. З огляду на це, порівнювали клінічні симптоми, що виникали в разі профілактичного застосування ОКАГЕРМ-4 як сполуки-лідера та референтного препарату. Отримані дані наведені в таблиці 2, з якої видно, що в щурів на тлі введення ОКАГЕРМ-4 у перші 10 хв реєструється пригнічений стан (заплющені очі, витягнуті назад задні кінцівки, підібрані під тіло передні кінцівки). Після розміщення дослідних тварин у гермокамері перші ознаки гіпоксії у вигляді грумінгу спостерігали лише протягом

Таблиця 1

Протигіпоксична активність координаційних сполук германію на моделі гіпоксії замкнутого простору ($n = 6$)

Досліджувана сполука	Середня тривалість життя, хв				Коефіцієнт протигіпоксичного захисту		Відносний показник збільшення тривалості життя щурів, %	
	Гіпоксія + Армадін (референтна група)	Гіпоксія + досліджувана сполука (дослідна група)	Гіпоксія (контроль)	Гіпоксія + досліджувана сполука (дослідна група)	Коефіцієнт протигіпоксичного захисту		Відносний показник збільшення тривалості життя щурів, %	
					Дослід	Армадін	Дослід	Армадін
Манган(II)біс(цитрато)германат(IV) ОКАГЕРМ-1	47,80 ± 1,39*	56,0 ± 0,94*,**	41,0 ± 3,06	47,80 ± 1,39*	1,33	1,17	36,59	16,59
Купрум(II)біс(цитрато)германат(IV) ОКАГЕРМ-2	49,50 ± 2,33*	47,40 ± 1,86*	36,50 ± 1,84	49,50 ± 2,33*	1,30	1,36	29,86	35,62
Цинк біс(цитрато)германат (IV) ОКАГЕРМ-3	45,0 ± 4,92	38,17 ± 1,53	36,83 ± 2,36	45,0 ± 4,92	1,04	1,22	3,64	22,18
Манган (II) тарtratoгерманат (IV) ОКАГЕРМ-4	47,80 ± 1,40*	65,44 ± 2,98*,**	42,79 ± 1,57	47,80 ± 1,40*	1,53	1,12	52,93	11,71
Купрум (II) тарtratoгерманат (IV) ОКАГЕРМ-5	49,50 ± 2,33*	52,0 ± 3,86*,**	36,50 ± 1,84	49,50 ± 2,33*	1,43	1,36	42,47	35,62
Цинк (II) тарtratoгерманат (IV) ОКАГЕРМ-6	49,50 ± 2,33*	54,67 ± 6,10*	36,50 ± 1,84	49,50 ± 2,33*	1,49	1,36	49,78	35,62

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з показниками тварин контрольної групи, ** $p < 0,05$ порівняно з показниками тварин референтної групи.

Час виникнення та тривалість основних клінічних проявів гіпоксії замкнутого простору в щурів, хв

Клінічні прояви гіпоксії	Дослідна група (гіпоксія + ОКАГЕРМ-4)	Група порівняння (гіпоксія + Армадін)	Контрольна група (гіпоксія + фізрозчин)
Грумінг	16÷30	3÷7	2÷5
Тахіпноє	19÷30	13÷15	3÷5
Збудження	25÷33	13÷21	8÷14
Атаксія	48÷54	27÷32	26÷28
Диспноє	53÷57	35÷40	29÷34
Загибель	59÷82	42 ÷56	32÷50

16–30 хв, збільшення частоти дихання (тахіпноє) реєстрували через 19–30 хв, збудження у вигляді підвищення рухової активності відмічали потягом 25–33 хв. У деяких щурів також піднімався догори хвіст та були присутні хвилеподібні рухи тіла. Рухова активність змінювалася на атаксію на 48–54 хв спостереження. Частота дихання з 53–57 хв почала зменшуватися, переходячи в диспноє. Загибель дослідних тварин фіксували з 59 по 82 хв з моменту розташування в гермокамері.

У контролі (гіпоксія + фізрозчин) вищеописані симптоми реєструвалися значно раніше: на 2–5, 3–5, 8–14, 26–28, 29–34 хв відповідно. Загибель наставала на 27–32 хв раніше. Вираженість і динаміка розвитку симптомів ГЗП у тварин референтної групи також

перевершує аналогічні показники в дослідній групі.

Висновки

Таким чином, результати, отримані в скринінговому дослідженні, дозволяють дійти висновку, що за коефіцієнтом протигіпоксичного захисту, відносним показником збільшення тривалості життя щурів та перебігом клінічної картини найбільшу профілактичну ефективність за умов гострої гіпоксії з гіперкапнією демонструє координаційна сполука на основі германію та винної кислоти з марганцем (ОКАГЕРМ-4). Отримані результати експериментально обґрунтовують доцільність подальшого поглибленого фармакологічного дослідження сполуки ОКАГЕРМ-4 як потенційного антигіпоксанта.

1. Метаболические корректоры гипоксии / [П. Д. Шабанов, И. В. Зарубина, В. Е. Новиков, В. Н. Цыган]. – Санкт-Петербург : ИнформНавигатор, 2010. – 912 с.
2. Pittman R. N. Regulation of Tissue Oxygenation / R. N. Pittman // Colloquium: Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function. – 2011. – V. 3, № 3. – P. 1–100.
3. Katschinski D. M. Editorial: an introduction and welcome to Hypoxia / D. M. Katschinski // Hypoxia. – 2013. – № 1. – P. 29–30.
4. Wenger R. H. Frequently asked questions in hypoxia research / R. H. Wenger, V. Kurtcuoglu, S. C. Scholz // Hypoxia. – 2015. – № 3. – P. 35–43.
5. Можаяев Г. А. Неотложная медицинская помощь пострадавшим при авариях и катастрофах / Г. А. Можаяев, В. Н. Заболотный, В. П. Дьяконов. – Киев : Здоров'я, 1995. – 286 с.
6. Лукьянова Л. Д. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова, Ю. И. Кирова, Г. В. Сукоян // Патогенез. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 4–14.
7. Лук'яничук В. Д. Порівняльні скринінгові дослідження в ряду координаційних сполук германію на моделі гіпоксії замкнутого простору / В. Д. Лук'яничук, І. Й. Сейфулліна, К. О. Шебалдова // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. – 2013. – № 1. – С. 81–84.
8. Координаційні сполуки германію – стратегічний вектор пошуку антигіпоксантів / В. Д. Лук'яничук, І. Й. Сейфулліна, І. О. Житіна [та ін.] // XII З'їзд всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ) 5-7 вересня 2013: тез. доп. – Київ, 2013. – С. 273.
9. Кресюн В. И. Биокинетические свойства новых производных германия / В. И. Кресюн // Достижения биологии та медицины. – 2003. – № 1. – С. 38–44.
10. Сейфуллина И. И. Координационные соединения германия и их биологическая роль / И. И. Сейфуллина // Вестник Одесского государственного университета. – 1998. – № 2. – С. 19–21.

11. Лук'янчук В. Д. Скринінг і порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біолігандами при синдромі тривалого розчавлювання / В. Д. Лук'янчук, І. Й. Сейфулліна, Н. В. Рисухіна // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 1. – С. 15–19.
12. Пошук та експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів: методичні рекомендації / [В. Д. Лук'янчук, Л. В. Савченкова, О. Д. Немятих, В. М. Радіонов]. – Київ : ДФЦ МОЗ України, 2002. – 27 с.
13. Способ моделирования гипоксии с гиперкапнией: пат. № 2251158 RU: МПК G09B23/28/ А. В. Евсеев, М. А. Евсеева; заявитель и патентообладатель Смоленская государственная медицинская академия – № 2003133679/14; Заявл. 18.11.2003; опубл. 27.04.2005, Бюл. № 12. – 6 с.
14. Кравец Д. С. Разработка математической модели режима дозирования германийорганического соединения (МИГУ–6) при синдроме длительного раздавливания / Д. С. Кравец, В. Д. Лук'янчук, Н. В. Рисухіна // Журнал Академії медичних наук України. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 167–176.
15. Математичне моделювання та експериментальне обґрунтування оптимального режиму дозування координаційної сполуки германію з пірацетамом при ішемічному інсульті головного мозку / О. В. Крилова, Д. С. Кравець, В. Д. Лук'янчук [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 2. – С. 17–20.
16. Немятих О. Д. Розробка режиму дозування координаційної сполуки германію з ніотиною кислотою в умовах гіпоксії замкнутого простору / О. Д. Немятих // Фармац. журн. – 2002. – № 4. – С. 86–90.
17. Чадова Л. В. Визначення режиму дозування координаційної сполуки германію з ніотиною кислотою на моделі гострої ішемії головного мозку щурів / Л. В. Чадова // VIII з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства : тез. доп. 21–22 квітня 2005 р. – Івано–Франківськ, 2005. – С. 348.
18. Стещенко М. М. Вплив армადіну на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз та процеси окисного фосфорилування в мітохондріях міокарда щурів за умов гострої гіпоксії / М. М. Стещенко, О. О. Гончар, В. І. Носарь // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 4. – С. 64–69.
19. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц. – Москва: Практика, 1998. – 459 с.

Д. Ф. Літвіненко, В. А. Козир, О. Е. Марцинко

Пошук потенційних антигіпоксантив серед оригінальних гетерометалічних комплексів германію та 3d-металів на основі лимонної та винної кислот

Проблема захисту організму від наслідків, викликаних гострою нестачею кисню, була та залишається актуальною для медицини екстремальних станів і фармакології.

Донині арсенал засобів фармакотерапії гострого гіпоксичного синдрому, що виникає в замкнутому просторі, є обмеженим та таким, що не відповідає сучасним вимогам до антигіпоксантив.

Перспективними в плані пошуку та розробки нових ліків з великим антигіпоксичним потенціалом є різнометалічні координаційні сполуки германію з різними біолігандами.

Мета дослідження – провести скринінг потенційних антигіпоксантив серед уперше синтезованих координаційних сполук германію з есенціальними мікроелементами на основі лимонної та винної кислот.

У дослідженнях на моделі гіпоксії замкнутого простору на білих щурах встановлено, що серед уперше синтезованих координаційних сполук германію з різними біолігандами максимальну фармакопрофілактичну ефективність проявляє сполука германію з винною кислотою та марганцем (лабораторний шифр ОКАГЕРМ-4). Цю сполуку можна розглядати як потенційний профілактичний засіб, що може застосовуватися для захисту організму за гіпоксії замкнутого простору. Ефективність сполуки ОКАГЕРМ-4 підтверджується коефіцієнтом протигіпоксичного захисту, відносним показником збільшення тривалості життя щурів та перебігом клінічної картини гострої гіпоксії з гіперкапнею. За сукупністю отриманих результатів сполука ОКАГЕРМ-4 є перспективною для подальшого поглибленого фармакологічного дослідження.

Ключові слова: координаційні сполуки германію, скринінг, антигіпоксанти

Д. Ф. Литвиненко, В. А. Козырь, Е. Э. Марцинко

Поиск потенциальных антигипоксантив среди оригинальных гетерометаллических комплексов германия и 3d-металлов на основе лимонной и винной кислот

Проблема защиты организма от последствий, вызванных острой нехваткой кислорода, была и остается актуальной для экстремальной медицины и фармакологии.

Перспективными в плане поиска и разработки новых лекарств с большим антигипоксическим потенциалом являются разнометалльные координационные соединения германия с различными биолігандами.

Цель исследования – провести скрининг потенциальных антигипоксантов среди впервые синтезированных координационных соединений германия с эссенциальными микроэлементами на основе лимонной и винной кислот.

В исследованиях на модели гипоксии замкнутого пространства у белых крыс установлено, что среди впервые синтезированных координационных соединений германия с различными биолигандами, максимальную фармакопрофилактическую эффективность проявляет соединение германия с винной кислотой и марганцем (лабораторный шифр ОКАГЕРМ-4). Это соединение можно рассматривать как потенциальное профилактическое средство, которое может применяться для защиты организма при гипоксии замкнутого пространства. Эффективность соединения ОКАГЕРМ-4 подтверждается коэффициентом противогипоксической защиты, относительным показателем увеличения времени жизни крыс и течением клинической картины острой гипоксии с гиперкапнией.

По совокупности полученных результатов соединение ОКАГЕРМ-4 является перспективным для дальнейшего углубленного фармакологического исследования.

Ключевые слова: координационные соединения германия, скрининг, антигипоксанты

D. Litvinenko, V. Kozyr, E. Martsynko

Search for potential antihypoxants among original heterometallic complexes of germanium and 3d-metals based on citric and tartaric acids

The problem of protecting the organism from the effects caused by acute shortage of oxygen has been and remains urgent for medicine of extreme states and pharmacology.

Currently, heterometallic coordination compounds of germanium with different bioligands are promising in terms of search and development of new medical drugs with high antihypoxic potential.

The purpose of the work is to provide a comparative screening assessment of potential antihypoxants among the first-synthesized coordination compounds of germanium with essential microelements based on citric and tartaric acids.

In screening studies under model of acute hypoxia with hypercapnia on white rats it was found, that among the first-synthesized coordination compounds of germanium with different bioligands, the maximum pharmaco-preventive efficiency exhibits the compound of germanium with tartaric acid and manganese (OKAGERM-4 laboratory code). This compound can be considered as a potential preventive agent that can be used to protect organism in case of hypoxia of confined space. The effectiveness of OKAGERM-4 compound is confirmed by the ratio of antihypoxic protection, relative index rats' lifetime increase and progress of clinical picture of acute hypoxia with hypercapnia.

According to the result obtained, OKAGERM-4 compound is promising for further in-depth pharmacological research.

Key words: coordination compounds of germanium, screening, antihypoxants

Надійшла: 22 липня 2016 р.

Контактна особа: Літвіненко Дмитро Федорович, аспірант, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Ежена Потье, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 98 65. Електронна пошта: mr_173@i.ua

Антиоксидантні та кардіопротективні властивості тамоксифену цитрату за умов гіпоксичного пошкодження кардіоміоцитів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: гіпоксія, кардіоміоцити, тамоксифену цитрат, цитопротекція

Серцево-судинні захворювання ви-кликають майже 40 % усіх випадків смертей серед населення більшості розвинутих країн Європи. Сьогодні в Україні хвороби системи кровообігу зумовили понад 64 % випадків усіх смертей [1]. Ці обставини зумовлюють актуальність пошуку нових високо-ефективних кардіопротективних лікарських засобів. Перспективним напрямом у створенні нових цитопротективних препаратів, що застосовуються при гіпоксичному ураженні клітин, є пошук сполук, здатних індукувати фактори ендогенної цитопротекції (HSP та HIF- білки, NO) [2, 3]. Низкою експериментальних робіт останнього десятиріччя продемонстровано здатність естрогенів проявляти цитопротективні ефекти в нервових клітинах, гепатоцитах та кардіоміоцитах за умов їхнього ішемічного пошкодження. Важливо зазначити, що протягом останніх десяти років активно розвивається концепція щодо впливу статевих стероїдів на функціональний стан усіх органів і систем, у тому числі на серцево-судинну систему, що сприяє подальшому та поглибленому вивченню протективних ефектів стероїдних гормонів на серцево-судинну систему за умов різноманітних патологічних станів [4–6].

Так, низкою експериментальних досліджень встановлено здатність естрогенів за умов гіпоксичного пошкодження серцевого м'яза *in vitro* та *in vivo* підсилювати синтез усіх фракцій РНК, підвищувати кількість рибосом, стимулюючи тим самим синтез білка в кардіоміоцитах [4, 6, 7]. Паралельно з цим встановлено енерготропні ефекти

естрогенів, а також їхню здатність обмежувати розвиток мітохондріальної дисфункції та активувати компенсаторний малат-аспартатний шунт продукції енергії в разі гіпоксичного ураження клітин. Крім того, за джерелами літератури, естрогени відносять до «прямих» антиоксидантів, які здатні безпосередньо інактивувати радикали RO^2 та обмежувати розвиток оксидативного та нітрозуючого стресу [8, 9]. Подібні біологічні ефекти естрогенів, на нашу думку, є важливими, оскільки здатні обмежувати розвиток патобіохімічних змін при типових патологічних процесах у клітинах. Дані щодо антиоксидантної активності саме модуляторів естрогенових рецепторів натепер не систематизовані, та попередні дослідження мали поодинокий характер.

Враховуючи те, що застосування естрогенів для фармакокорекції патології серцево-судинної системи обмежене їхньою прямою гормональною активністю, принциповим є дослідження вищезазначених ефектів у селективних модуляторів естрогенових рецепторів (SERM) порівняно з природним агоністом естрогенових рецепторів – естрадіолу валератом.

Мета дослідження – оцінити антиоксидантні та цитопротективні ефекти тамоксифену цитрату за умов гіпоксичного пошкодження кардіоміоцитів *in vitro*.

Матеріали та методи. Експериментальна частина виконана на статевозрілих білих нелінійних щурах самця масою 190–230 г. Тварини отримані з ПП «Біомодельсервіс», м. Київ. Усі маніпуляції з тваринами виконувалися під тіопентал-натрієвим наркозом (40 мг/кг внутрішньочеревинно) [10, 11]. Гіпоксію *in vitro* моделювали шляхом внесення в суспензію кардіоміоци-

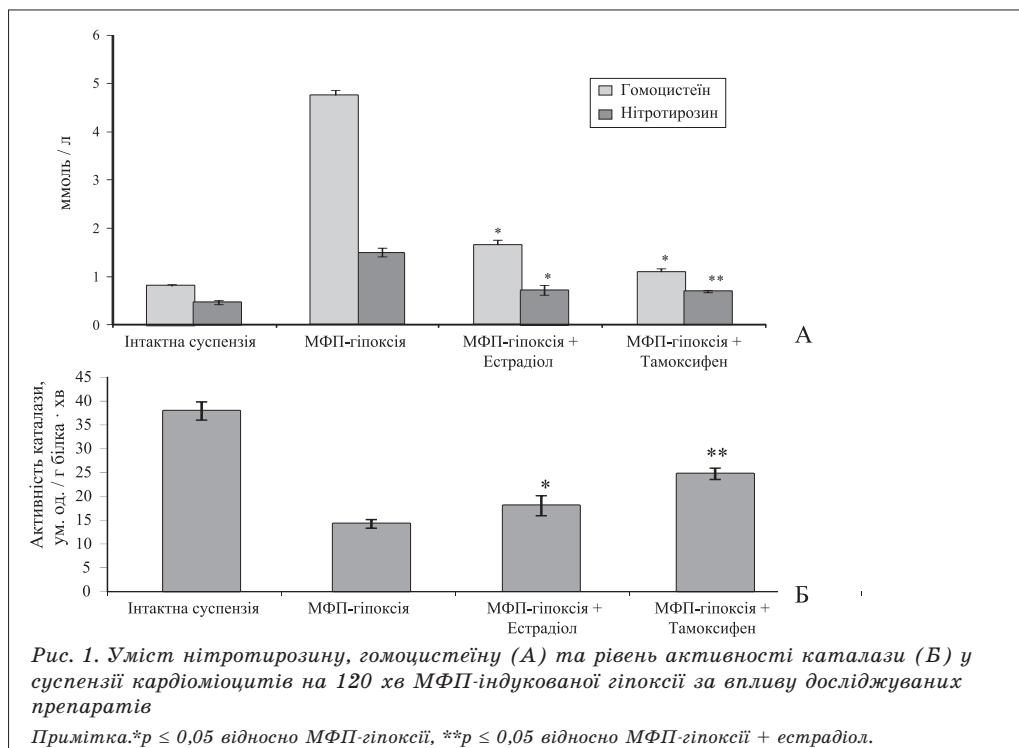
тів роз'єднувача тканинного дихання – 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (МФП) у концентрації 0,6 мкмоль/л [11]. З цієї метою подрібнені шматочки міокарда розміром 1–2 мм³ вносили в буферний розчин об'ємом 7 мл, який містив 0,3 моль/л сахарози, 250 мкмоль/л ЕДТА, 5 ммоль/л трис, рН 7,4, додавали 0,6 мкмоль/л МФП та інкубували 120 хв при температурі 20 °С. Досліджувані препарати – селективний модулятор естрогенових рецепторів тамоксифену цитрат («Гаунг Фарма Амарег Гмбх», Німеччина, серія № 52093Д) та агоніст естрогенових рецепторів естрадіолу валерат («Дельфарм Лілль С.А.С.», Франція, серія № EF3300) вносили в інкубаційне середовище в концентрації $ES_{50} = 10^{-7}$ моль/л, яка була встановлена в наших попередніх дослідженнях [5, 6, 9]. Стан прота антиоксидантної системи оцінювали за допомогою імуноферментного визначення вмісту нітротирозину «Nitritirosin» (ELISA Kit «Nucult biotechnology b.v.»), гомоцистеїну «Homocysteine» («Axis-Shield Diagnostics») та спектрофотометричного визначення активності каталази [10, 11]. Оцінку цитопротективних ефектів препаратів проводили за допомогою електронно-мікроскопічних досліджень. Суспензію кардіоміоцитів фіксували в 3 % розчині глутаральдегіду та за стандартною схемою заливали в епоксидну смолу Епон-812 та робили серійні ультратонкі зрізи.

Експериментальні серії суспензій:

- інтактна (інкубація суспензії кардіоміоцитів 120 хв без додавання МФП), n = 10;
- контрольна (120-хв інкубація з МФП), n = 10;
- МФП-гіпоксія + естрадіолу валерат (120-хв інкубація з МФП з додаванням 10^{-7} моль/л естрадіолу), n = 10;
- МФП гіпоксія + тамоксифену цитрат (120-хв інкубація з МФП з додаванням 10^{-7} моль/л тамоксифену), n=10.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Достовірність відмінностей проводили з використанням t-критерію Стьюдента [12].

Результати та їх обговорення. Проведеними експериментальними дослідженнями встановлено, що моделювання гіпоксії кардіоміоцитів *in vitro* призводило до інтенсифікації оксидативного та нітрозуючого стресів, про що свідчить суттєве збільшення вмісту маркера оксидативного пошкодження білків – нітротирозину (більше ніж на 68 %) та цитотоксичної сполуки – гомоцистеїну (на 83 %). Важливо зазначити, що ці процеси проходили на тлі значного (понад 63 %) падіння активності ключового ензиму антиоксидантного захисту – каталази (рис. 1). Подібна зміна активності каталази пояснюється зривом компенсаторно-приспосувальних механізмів клітини на 120 хв гіпоксії, що є характерним для цієї моделі гіпоксії та співпадає з даними інших дослідників. Патобіохімічні реакції за умов МФП-індукованої гіпоксії супроводжувалися деструктивними ультраструктурними змінами. Так, на 120 хв гіпоксії *in vitro* кардіоміоцити вміщували багато органел, пошкоджених за вакуолярно-літичним типом (рис. 2). Органели парануклеарної локалізації були представлені низькоенергетичними мітохондріями невеликого розміру зі світлим матриксом та невпорядкованими кристами. Серед змінених органел зустрічалися мітохондрії з ознаками перевантаження: ділянки нерівномірного просвітлення матриксу, з явищами руйнування крист. Основна частина мітохондрій була представлена органелами з незворотними пошкодженнями, з явищами перевантаження. Іноді зустрічалися мітохондрії гігантських розмірів за рахунок різкого набряку матриксу. Крім того, було зареєстровано невелику кількість міжмітохондріальних контактів протяжністю від 50 до 150 нм (рис. 2). Подібна вираженість морфологічних змін кардіоміоцитів безпосередньо пов'язана, на нашу думку, зі значним приростом вмісту гомоцистеїну, оскільки широко відома роль цього маркера в процесах трансметилування ДНК, білків. Наслідками гіпометилування ДНК є нестабільність хромосом, що сприяє мутагенезу, порушенню генної експресії та запуску процесів загибелі клітини. У свою чергу гіпометилування білкових



молекул призводить до зміни функціональної активності білків, особливо білків дихального ланцюга мітохондрій, призводячи до розвитку вторинної мітохондріальної дисфункції та стійкого енергодефіциту кардіоміоцитів, що теж вносить певний внесок у процеси клітинної загибелі [13–15].

Відомо, що за умов ішемічного пошкодження клітин порушується експресія генів шаперонів та фолдинг білків. Регуляторні протеїни клітини, особливо мітохондріальні, внаслідок їхньої окисної модифікації змінюють свою конформацію, що призводить до порушення функціонування білкового апарату мітохондрій, циклу окисного фосфорилювання, порушення імпорту мітохондріальних білків з цитоплазми та до ще більшого накопичення АФК [16, 17]. Внесення до інкубаційного середовища тамоксифену цитрату та естрадіолу валерату призводило, як видно на рисунку 1, до зменшення інтенсивності оксидативного стресу, що проявлялося зменшенням умісту в суспензії кардіоміоцитів нітротирозину – у середньому на 53 % та гомоцистеїну – у середньому на 70 % відносно суспензії з МФП-індукованою гіпоксією. Разом з цим від-

бувалася нормалізація активності каталази, особливо на тлі внесення тамоксифену, що, на нашу думку, зумовлено здатністю досліджуваних препаратів зменшувати накопичення гомоцистеїну, нормалізуючи тим самим процеси метилювання білків. Позитивна дія досліджуваних препаратів на стан антиоксидантної системи кардіоміоцитів проявлялася покращанням морфологічних характеристик клітин. Так, на тлі внесення в суспензію кардіоміоцитів естрадіолу та тамоксифену були зафіксовані мітохондрії з вакуолярним типом

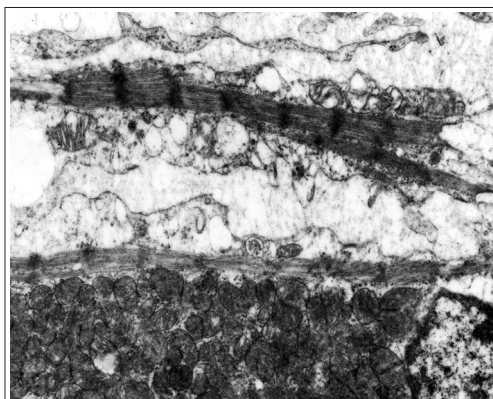


Рис. 2. Ділянка кардіоміоциту з МФП-індукованою гіпоксією *in vitro*, 120 хв. Електронोगрама $\times 6000$

пошкодження, без ознак руйнування зовнішніх мембран, з помірним кристалізом та електронно-світлим матриксом. Паралельно з цим було зафіксовано значно активніше, ніж у серії з МФП-індукованою гіпоксією *in vitro*, новоутворення мікромітохондрій. У структурі зовнішньої мембрани пошкоджень не спостерігали. Крім того, було виявлено невелику кількість набряклих мітохондрій зі зруйнованими кристами та зонами просвітлення матриксу. Органели клітин мали помірний електронно-щільний матрикс. Міжмітохондріальні контакти виявлялися у значній кількості. Важливо зазначити, що при внесенні в суспензію кардіоміоцитів тамоксифену спостерігали велику кількість мікромітохондрій високоенергетичного типу, на відміну від серії кардіоміоцитів з внесенням естрадіолу, в якій реєстрували виключно низькоенергетичні новоутворені органели (рис. 3).

Раніше нами було встановлено антиоксидантну та церебропротективну дію модуляторів естрогенових рецепторів – тамоксифену цитрату та естрадіолу валерату, що реалізується, у першу чергу, за рахунок їхньої прямої антиоксидантної дії [6, 9]. Разом з тим, естрадіол та тамоксифен здатні підвищувати вміст у клітинах HSP-білків, що пов'язано з їхніми геномними та позагеномними ефектами. Відомо, що за умов гіпоксії HSP-білки здатні обмежувати молекулярні порушення у клітині шляхом дезагрегації аномальних білкових агрегатів та знищувати незворотно пошкоджені білки. HSP-білки підвищують потужність антиоксидантних ферментів та зменшують пошкоджуючі ефекти надлишку кальцію в клітині за рахунок зв'язування рецептора до кальцію – кальмодуліну [4, 6, 9]. Крім того, почали з'являтися дані щодо можливості HSP-білків блокувати гіперпродукцію оксиду азоту. Значущість цього ефекту HSP визначається тим, що гіперпродукція NO зумовлює розвиток нітрозуючого стресу та накопичення цито- та геномотоксичного продукту нітрозуючого пошкодження білків – нітротирозину [6, 18, 19]. Більш виражена дія тамоксифену цитрату пояснюється певним чином його здатністю впливати на експресію

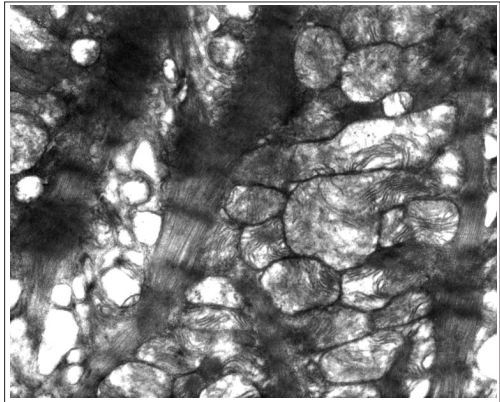


Рис. 3. Ділянка кардіоміоциту з МФП-індукованою гіпоксією *in vitro* та внесенням тамоксифену цитрату (10^{-7} моль/л), 120 хв. Електронограма $\times 12000$

глобальних факторів транскрипції, зокрема AP-1, який є відповідальним за синтез ключових ензимів антиоксидантної та тіол-дисульфідної систем, що було продемонстровано вітчизняними та закордонними дослідниками [4, 6].

Таким чином, встановлені нами ефекти модуляторів естрогенових рецепторів зумовлюють подальшу перспективність досліджень у цьому напрямі з метою встановлення молекулярних механізмів їхньої цитопротективної дії.

Висновки

1. Моделювання гіпоксії кардіоміоцитів *in vitro* супроводжувалося характерними для гіпоксичного пошкодження клітини патобіохімічними (збільшення вмісту нітротирозину та гомоцистеїну; падіння активності каталази) та морфологічними змінами.
2. Внесення в інкубаційне середовище тамоксифену цитрату та естрадіолу валерату призводило до обмеження розвитку оксидативного та нітрозуючого стресів, відновлення активності каталази. Нормалізація біохімічних процесів у клітинах за умов гіпоксії сприяла покращанню морфологічних характеристик кардіоміоцитів.
3. За умов гіпоксії кардіоміоцитів дія досліджуваних препаратів була односпрямованою, але за силою ефектів тамоксифену цитрат статистично вірогідно перевищував показники естрадіолу валерату.

1. Коваленко В. М. Хвороби системи кровообігу у структурі смертності населення України: міфи і реальність / В. М. Коваленко, Ю. М. Сіренко А. П. Дорогой // Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 2013.
2. Мойбенко О. О. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / О. О. Мойбенко, В. Э. Досенко, О. М. Пархоменко. – Киев : Наук. думка, 2008. – 520 с.
3. Мохорт М. А. Препаративна міокарда (огляд літератури) / М. А. Мохорт, Ю. М. Кутувий // Журнал НАМН України. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 160–171.
4. Павлов С. В. Вплив естрогенів та селективних модуляторів естрогенових рецепторів на серцево-судинну систему / С. В. Павлов, К. В. Левченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2, Т. 130. – С. 40–43.
5. Беленичев И. Ф. Антиоксидантные и митотропные аспекты нейропротективного действия модулятора ER- β -эстрогеновых рецепторов – тамоксифена в условиях острого нарушения мозгового кровообращения / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2009. – Т. 5, № 1–2. – С. 18–23.
6. Pavlov S. Molecular and Biochemical Aspects of the Neuroprotective Effect of the Selective Estrogen Receptor Modulator Tamoxifen in a Model of Acute Cerebral Ischemia / S. Pavlov, I. Belenichev // Neurochemical Journal. – 2014. – V. 8, № 1. – P. 28–32.
7. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: Insights from basic science and clinical studies / J. L. Turgeon, M. C. Carr, P. M. Maki [et al.] // Endocrine reviews. – 2006. – V. 27. – P. 575–605.
8. The role of estrogen in cardiovascular disease / L. Baler, K. Meldrum, M. Wang [et al.] // J. Surg. Res. – 2003. – V. 115 (2). – P. 325–44.
9. Павлов С. В. Вплив селективних модуляторів естрогенових рецепторів на систему глутатіону при експериментальній ішемії головного мозку / С. В. Павлов // Медична хімія – 2011. – Т. 13 (49), №4. – С. 16–18.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) ; за ред. О. В. Стефанова. – Київ : ВД «Авіцена», 2002. – 527 с.
11. Чекман И. С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев. – Киев : ДФЦ МОЗ Украины, 2010. – 81 с.
12. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : МОРИОН, 2002. – 640 с.
13. Павлов С. В. Вплив Цереброкуруину, тіотриазоліну та емоксипіну на глутатіоновий ланцюг тіол-дисульфідної системи мозку в умовах експериментального порушення мозкового кровообігу / С. В. Павлов, І. Ф. Беленічев // Медична хімія. – 2009. – № 3, Т. 11. – С. 26–33.
14. Павлов С. В. Мітопротективна дія тіольних антиоксидантів в умовах моделювання нітрозуючого стресу *in vitro* / С. В. Павлов // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2011. – № 2. – С. 95–97.
15. Coetzee W. A. Multiplicity of effectors of the cardioprotective agent, diazoxide / W. A. Coetzee // Pharmacol. Ther. – 2013. – V. 140, № 2. – P. 167–175.
16. Hypoxia-inducible factor 1 is required for remote ischemic preconditioning of the heart / Z. Cai, W. Luo, H. Zhan, G. L. Semenza // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2013. – V. 110, № 43. – P. 17462–17467.
17. Malate-Aspartate Shunt in Neuronal Adaptation to Ischemic Conditions: Molecular–Biochemical Mechanisms of Activation and Regulation / I. Belenichev, Yu. Kolesnik, S. Pavlov, N. Bukhtiyarova // Neurochemical Journal. – 2012. – V. 6, № 1. – P. 22–28.
18. Беленичев І. Ф. Нейропротективний профіль селективного модулятора естрогенових рецепторів на моделі гострого порушення мозкового кровообігу / І. Ф. Беленічев, С. В. Павлов // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 6 (25). – С. 10–14.
19. The Neuroprotective Activity of tamoxifen and Tibolone during Glutathione Depletion *in vitro* / I. Belenichev, O. Odnokoz, S. Pavlov [et al.] // Neurochemical Journal. – 2012. – V. 6, № 3. – P. 202–212.

С. В. Павлов, К. В. Левченко

Антиоксидантні та кардіопротективні властивості тамоксифену цитрату за умов гіпоксичного пошкодження кардіоміоцитів

Сьогодні активно розвивається концепція щодо впливу статевих стероїдів на функціональний стан усіх органів і систем, у тому числі на серцево-судинну систему.

Мета дослідження – оцінка антиоксидантних та цитопротективних ефектів селективного модулятора естрогенових рецепторів тамоксифену цитрату за умов гіпоксичного пошкодження кардіоміоцитів *in vitro*.

Експериментальну частину виконано на статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях масою 190–230 г. Гіпоксію *in vitro* моделювали шляхом внесення в суспензію кардіоміоцитів роз'єднувача тканинного дихання – 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (МФП) у концентрації 0,6 мкмоль/л. Час інкубації – 120 хв. Досліджувані препарати (тамоксифену цитрат та естрадіолу

валерат) вносили в інкубаційне середовище в концентрації 10^{-7} моль/л. Стан антиоксидантної системи оцінювали за допомогою імуноферментного визначення вмісту нітротирозину, гомоцистеїну та спектрофотометричного визначення активності каталази. Дослідження цитопротективних ефектів препаратів проводили за допомогою електронно-мікроскопічних досліджень.

Проведеним дослідженням встановлено, що моделювання гіпоксії кардіоміоцитів *in vitro* призводило до інтенсифікації оксидативного та нітрозуючого стресів, про що свідчило суттєве збільшення вмісту маркера оксидативного пошкодження білків – нітротирозину (більш ніж на 68 %), гомоцистеїну (на 83%) та зменшення активності ключового ферменту антиоксидантного захисту – каталази. Патобіохімічні реакції за умов МФП-індукованої гіпоксії супроводжувалися деструктивними ультраструктурними змінами.

Внесення до інкубаційного середовища тамоксифену цитрату та естрадіолу валерату призводило до зменшення інтенсивності оксидативного стресу, що проявлялося зменшенням вмісту в суспензії кардіоміоцитів нітротирозину – у середньому на 53 % та гомоцистеїну – у середньому на 70 % відносно суспензії з МФП-індукованою гіпоксією. Разом з цим відбувалася нормалізація активності каталази, особливо на тлі внесення тамоксифену, що, на нашу думку, зумовлено здатністю досліджуваних препаратів зменшувати накопичення гомоцистеїну, нормалізуючи тим самим процеси метилювання білків. Позитивна дія препаратів на стан антиоксидантної системи кардіоміоцитів проявлялася покращанням їхніх морфологічних характеристик. Так, на тлі внесення в суспензію кардіоміоцитів естрадіолу та тамоксифену були зафіксовані мітохондрії з вакуолярним типом пошкодження, без ознак руйнування зовнішніх мембран з помірним кристолізисом та електронно-світлим матриксом.

Встановлені ефекти модуляторів естрогенових рецепторів обумовлюють перспективність подальших досліджень у цьому напрямі з метою встановлення молекулярних механізмів їхньої цитопротективної дії.

Ключові слова: гіпоксія, кардіоміоцити, тамоксифену цитрат, цитопротекція

С. В. Павлов, Е. В. Левченко

Антиоксидантні та кардіопротективні властивості тамоксифену цитрату в умовах гіпоксического пошкодження кардіоміоцитів

Сьогодні активно розвивається концепція про вплив полових стероїдів на функціональне стан здоров'я органів та систем, в тому числі на серцево-судинну систему.

Ціль дослідження – оцінка антиоксидантної та цитопротективної ефектів селективного модулятора тамоксифену цитрату в умовах гіпоксического пошкодження кардіоміоцитів *in vitro*

Експериментальна частина виконана на половозрілих білих нелінійних мишах-самцях масою 190–230 г. Гіпоксію *in vitro* моделювали шляхом внесення в суспензію кардіоміоцитів розбавителя тканинного дихання – 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (МФП) в концентрації 0,6 мкмоль/л. Термін інкубації – 120 хв. Досліджувані препарати (тамоксифену цитрат та естрадіолу валерат) вносили в інкубаційну середовище в концентрації 10^{-7} моль/л. Стан антиоксидантної системи оцінювали за допомогою імуноферментного визначення вмісту нітротирозину, гомоцистеїну та спектрофотометричного визначення активності каталази. Дослідження цитопротективної дії препаратів проводили за допомогою електронно-мікроскопічних досліджень.

Проведеними дослідженнями встановлено, що моделювання гіпоксії кардіоміоцитів *in vitro* призводило до інтенсифікації оксидативного та нітрозуючого стресів, о чому свідчувало суттєве збільшення вмісту маркера оксидативного пошкодження білків – нітротирозина (більш ніж на 68 %), гомоцистеїну (на 83 %) та зменшення активності ключового ферменту антиоксидантної захисту – каталази. Патобіохімічні реакції в умовах МФП-індукованої гіпоксії супроводжувалися деструктивними ультраструктурними змінами.

Внесення в інкубаційну середовище тамоксифену цитрату та естрадіолу валерату призводило до зменшення інтенсивності оксидативного стресу, що проявлялося зменшенням вмісту в суспензії кардіоміоцитів нітротирозина – в середньому на 53 % та гомоцистеїну – в середньому на 70 % порівняно з суспензією з МФП-індукованою гіпоксією. При цьому відбувалася нормалізація активності каталази, особливо на тлі внесення тамоксифену, що, на нашу думку, обумовлено здатністю досліджуваних препаратів зменшувати накопичення гомоцистеїну, нормалізуючи тим самим процеси метилювання білків. Позитивна дія препаратів на стан антиоксидантної системи кардіоміоцитів проявлялася покращанням їхніх морфологічних характеристик. Так, на тлі внесення в суспензію кардіоміоцитів естрадіолу та тамоксифену були зафіксовані мітохондрії з вакуолярним типом пошкодження, без ознак руйнування зовнішніх мембран, з помірним кристолізисом та електронно-світлим матриксом.

Встановлені ефекти модуляторів естрогенових рецепторів обумовлюють перспективність подальших досліджень у цьому напрямі з метою встановлення молекулярних механізмів їхньої цитопротективної дії.

Ключові слова: гіпоксія, кардіоміоцити, тамоксифену цитрат, цитопротекція

S. V. Pavlov, K. V. Levchenko

Antioxidant and cardioprotective properties of the tamoxifen citrate in cardiomyocytes hypoxic damage

Currently a concept is being developed regarding the influence of sex steroids on the functional state of all the organs and systems including the cardio-vascular system.

The purpose of this research is the assessment of tamoxifen citrate (selective estrogen modulator) antioxidant and cytoprotective effects in cardiomyocyte hypoxic damage *in vitro*.

The experimental part has been accomplished on the viripotent white nonlinear male rats weighing 190–230 g. Hypoxia *in vitro* was simulated by the placement into the cardiomyocyte suspension of the tissue breath uncoupler – 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) in the concentration of 0,6 μM. The incubation time was 120 min. The study medication (tamoxifen citrate and estradiol valerate) were introduced into the incubation medium in the concentration of 10⁻⁷ M. The state of the antioxidant system was assessed by the immunoenzyme evaluation of nitrotyrosine and homocysteine concentrations, and by spectrophotometric evaluation of catalase activity level. The cytoprotective properties of the medication agents were investigated by electron-microscopic analysis.

It has been specified by the experimental research that simulating of cardiomyocyte hypoxia *in vitro* caused the oxidative and nitrosating stress intensification, which became evident from the essential increase of nitrotyrosine – protein oxidative damage marker – (by more than 68 %), homocysteine (by 83 %) and catalase activity decrease – the key antioxidant protective enzyme. The intensity and direction of pathobiochemical reactions under MPTP-induced hypoxia were accompanied by destructive ultrastructure changes.

Placement of tamoxifen citrate and estradiol valerate into the incubation medium resulted in the reduction of the oxidative stress, which was shown in the decrease of nitrotyrosine cardiomyocytes concentration in the suspension – by 53 % on average, and homocysteine – 70 % on average, as related to the MPTP-induced hypoxia. Catalase activity recovery followed, especially under tamoxifen, which, in our opinion, responds to the ability of study medication to reduce homocysteine amount and thus normalizing the process of protein methylation. The positive effect of the study medication on the cardiomyocyte antioxidant system state was manifested in the improvement of the cellule morphological characteristics. Thus under the introducing of estradiol and tamoxifen into the cardiomyocytes suspension, mitochondria with vacuolar type of damage were found, without any sign of external membrane damage, with moderate cristolysis and electron-lucent matrix.

The effects of estrogen receptor modulators stated in the present research determine further research prospects aimed at the investigation of the molecule mechanisms of their cytoprotective properties.

Key words: hypoxia, cardiomyocytes, tamoxifen citrate, cytoprotection

Надійшла: 26 жовтня 2016 р.

Контактна особа: Павлов Сергій Васильович, доктор біологічних наук, доцент, кафедра клінічної лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет, буд. 26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя. Тел.: + 38 0 97 797 08 84. Електронна пошта: zsmu.smu@yandex.ua

М. Ю. Хаврона, І. Л. Бензель, В. В. Огурцов, О. Р. Піняжко

Антиоксидантна активність рослинної сировини видів роду Герань

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: антиоксидантна активність, сировина рослин роду Герань, фітосубстанції

Сьогодні, незважаючи на величезний асортимент фармацевтичних засобів, застосування лікарських рослин та їхніх препаратів значно зростає. Згідно з даними ВООЗ, 80 % населення для лікування та профілактики різноманітних захворювань використовують фітопрепарати. Це зумовлено, у першу чергу, тим, що терапевтичний ефект при застосуванні рослинних препаратів розвивається поступово, без проявів побічної дії та токсичних реакцій на організм. Тому сьогодні залишається актуальним пошук нових джерел лікарської рослинної сировини, якими можуть бути рослини роду Герань, що здавна використовуються в народній медицині як в'язучі, гомеостатичні, протизапальні засоби для лікування розладів шлунково-кишкового тракту, гінекологічних і шкірних захворювань. Згідно з даними літератури, у рослинній сировині гераней різних видів виділено та ідентифіковано сполуки, що відносяться до дубильних речовин, флавоноїдів, вітамінів, фенолкарбонових кислот, вуглеводів та амінокислот, а також інших груп діючих речовин, що є специфічними для окремих видів [1]. Зокрема, у траві та листках багатьох видів гераней міститься аскорбінова кислота. А в деяких представників роду були ідентифіковані катехіни та алкалоїди [1, 2].

Вивчаючи ці біологічно активні речовини, були виявлені їхні протизапальні, антимікробні, регенеруючі, імуномодулюючі та інші властивості [2–4].

Нині особливу увагу приділяють дослідженню антиоксидантів, що здатні попереджувати вільнорадикальне окиснення біологічних структур орга-

нізму, уповільнювати процеси старіння та запобігати розвитку патологічних змін. Найкращими джерелами антиоксидантів є рослини, у яких вони містяться у вигляді комплексів споріднених сполук. До складу таких комплексів входять фенольні сполуки (флавоноїди, таніди, прості феноли та їхні глікозиди), вітаміни (С, Е), каротини, мінеральні речовини [5]. Майже всі ці сполуки входять до складу надземних і підземних органів різних видів роду Герань, а результати останніх досліджень переконливо вказують на виражені антиоксидантні властивості саме цих рослин [6–9]. Усе це вказує на можливість медичного застосування рослин роду Герань.

Мета дослідження – визначити антиоксидантну активність різних видів герані та вибрати фітосубстанцію з найвищою активністю для подальших доклінічних досліджень.

Матеріали та методи. Як рослинну сировину для отримання фітокомплексів використовували траву, зібрану під час масового цвітіння, кореневища та корені, зібрані восени в фенофазу завершення вегетації, різних видів роду Герань, а саме гераней болотної, темної, лісової, Роберта, піренейської та сибірської. Основними критеріями при виборі рослинної сировини досліджуваного роду були: широкий ареал розповсюдження на території України, достатня сировинна база, легкість у переробці.

Для одержання екстрактів висушену сировину подрібнювали й встановлювали оптимальні умови процесу екстрагування (ступінь подрібнення сировини, оптимальний екстрагент, співвідношення між сировиною та екстрагентом, тривалість та кількість екстракцій) з метою найповнішого та швидкого вивільнення діючих речовин з об'єктів

Об'єкт дослідження

Умове позначення субстанції	Джерело одержання	Екстрагент
Г-1	Герань темна	Вода очищена
Г-2	Герань темна	70 % етанол
Г-3	Герань Роберта	Вода очищена
Г-4	Герань Роберта	70 % етанол
Г-7	Герань болотна	Вода очищена
Г-12	Герань болотна	70 % етанол
Г-16	Герань піренейська	Вода очищена
Г-17	Герань піренейська	70 % етанол
Г-25	Герань сибірська	70 % етанол
Г-26	Герань лісова	70 % етанол

дослідження [10–12]. Отримані водні та спиртові екстракти сублімаційно висушували та умовно позначали Г-1, Г-2, Г-3, Г-4, Г-7, Г-12, Г-16, Г-17, Г-25, Г-26 (таблиця).

Для дослідження антиоксидантних властивостей екстрактів застосовували модифікований метод [13] з використанням стабільного хромоген-радикала 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу (ДФПГ).

Для визначення антиоксидантної активності до 4,0 мл розчину ДФПГ (150 мкг/мл), додавали від 0,05 до 0,20 мл розчину відповідного екстракту в 70 % етанолі з концентрацією 200 мкг/мл та 70 % етанол до об'єму 4,2 мл. Після витримання одержаних розчинів за кімнатної температури впродовж 30 хв проводили вимірювання їхньої оптичної густини при 517 нм за допомогою спектрофотометра та розраховували ступінь інгібування ДФПГ (у %) за наступною формулою:

$$\% \text{ інгібування} = \frac{A_{\text{ДФПГ}} - A_{\text{д}} + A_0}{A_{\text{ДФПГ}}} \cdot 100\%,$$

де $A_{\text{ДФПГ}}$ – оптична густина контрольного розчину, що містив 4,0 мл ДФПГ та 0,2 мл 70 % етанолу;

$A_{\text{д}}$ – оптична густина розчину досліджуваного екстракту;

A_0 – оптична густина розчину, що містив досліджуваний екстракт та 4,0 мл етанолу замість розчину ДФПГ.

На основі даних, одержаних у результаті триразового тестування кожної концентрації, розраховували значення IC_{50} за рівнянням лінійної регресії залежності відсотка інгібування від концентрації екстракту. Величина IC_{50} , яка була мірою вмісту в зразках речовин з антирадикальною активністю, відповідає концентрації досліджуваного екстракту, що необхідна для зв'язування 50 % ДФПГ. Як еталонну сполуку використано кверцетин, IC_{50} якого складає 2,3 мкг/мл.

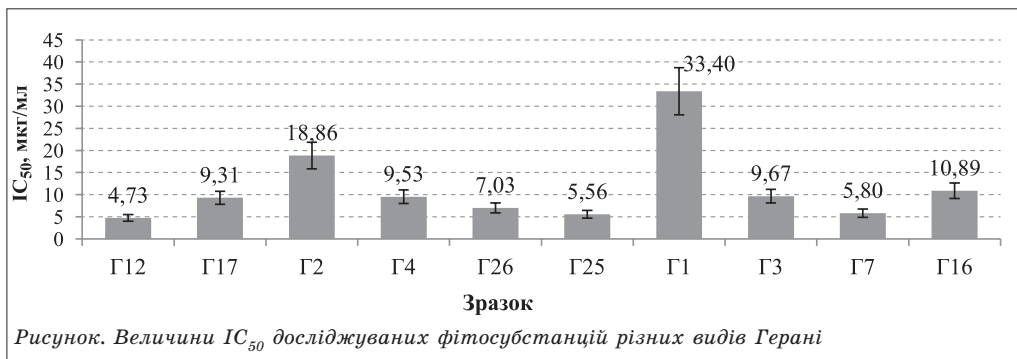
Результати та їх обговорення. Проведені дослідження підтвердили, що всі фітосубстанції рослин роду Герань у тій, чи іншій мірі характеризуються антиоксидантною активністю. Згідно з сучасними даними літератури, у різних видах рослин роду Герань були виявлені

ні поліфенольні сполуки, найвищу активність серед яких має кверцетин та гераніїл, активність яких перевищувала за цим показником аскорбінової кислоти. Деяко меншою активністю характеризуються корилагін, галова та елагова кислоти [1, 14–16]. Антиоксидантна активність усіх цих сполук обумовлена наявністю в їхній структурі великої кількості гідроксильних груп, які здатні легко інактивувати вільні радикали [4].

Отримані результати показали, що ліофілізовані спиртові екстракти рослин роду Герань (Г-2, Г-4, Г-12, Г-17, Г-25, Г-26) проявляють більшу антиоксидантну активність, ніж водні ліофілізати тих самих рослин (Г-1, Г-3, Г-7, Г-16).

Серед спиртових екстрактів найактивнішими були Г-12 і Г-25 з величинами IC_{50} 4,73 і 5,56 мкг/мл відповідно (рисунок). Серед водних ліофілізованих екстрактів вищу антирадикальну активність проявив зразок Г-7 з величиною IC_{50} 5,80 мкг/мл. Г-12 і Г-7 – це спиртовий та водний ліофілізовані фітокомплекси, виділені з тієї самої рослинної сировини.

Усі інші тестовані екстракти теж мають значну антиоксидантну активність, проте нижчу, ніж Г-12 і Г-7. Фітосубстанції Г-17, Г-4 та Г-3 прояв-



ляли приблизно однакову антиоксидантну активність. Найнижчу антиоксидантну активність спостерігали у водного ліофілізату Г-1 та серед спиртових екстрактів Г-2 з величинами IC₅₀ 33,40 та 18,86 мкг/мл відповідно.

Отримані результати показали, що екстракти різних видів роду Герань є перспективними джерелами природних антиоксидантів. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення протизапальних, антимікробних і регенераторних властивостей фітосубстанцій, які проявили найвищу антиоксидантну активність.

Висновки

Усі досліджувані екстракти, отримані з рослин роду Герань, характеризуються антиоксидантною активністю. Спиртові екстракти мають антирадикальну активність вищу, ніж водні. Серед досліджених зразків найвищу антиоксидантну активність проявили спиртові та водні екстракти одного виду герані Г-7 і Г-12, які є перспективними для доклінічних досліджень. Найнижчу антиоксидантну активність мають фітосубстанції Г-2 серед спиртових екстрактів та Г-1 серед водних ліофілізатів.

1. Рибак Л. М. Порівняльне дослідження кількісного вмісту поліфенолів у різних видах герані *Geranium L.* методом перманганатометричного титрування та спектрофотометричним методом / Л. М. Рибак, О. Ю. Коновалова, О. П. Колядич // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 6. – С. 44–47.
2. Antioxidant activities and xanthine oxidase inhibitory effects of extracts and main polyphenolic compounds obtained from *Geranium sibiricum L.* / Wu N. [et al.] // J. Agr. Food Chem. – 2010. – V. 58, № 8. – P. 4737–4743.
3. Luo H. Simultaneous determination of five active compounds in *Geranium sibiricum* by HPLC / Luo H., Yin H. // Chin. J. Experim. Tradit. Med. Form. – 2011. – V. 5. – P. 83–86.
4. Позднякова Т. А. Изучение противовоспалительной активности травы герани сибирской (*Geranium sibiricum L.*) / Т. А. Позднякова, Р. А. Бубенчиков // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1–1. – С. 1–7.
5. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species / Seifried H.E. [et al.] // J. Nutr. Biochem. – 2007. – № 18 (9). – P. 567–579.
6. Nikolova M. Evaluation of antioxidant activity in some Geraniaceae species / M. Nikolova, R. Tsvetkova, S. Ivancheva // Botanica Serbica. – 2010. – № 34 (2). – P. 123–125.
7. An alternative hepatoprotective and antioxidant agent: the geranium / M. Ávila Bautista, E. Madrigal-Santillán, A. Morales-González [et al.] // Afr J. Tradit. Complement. Altern. Med. – 2015. – № 12 (4). – P. 96–105.
8. Chemical Constituents and Antioxidant Activity of *Geranium wallichianum* / I. Mohammad, Zafar Iqbal, H. Javid [et al.] // Rec. Nat. Prod. – 2009. – V. 3, № 4. – P. 193–197.
9. Geranium Species as Antioxidants / M. Ávila Bautista, J. A. Gayosso de Lúcio, N. V. Mendoza [et al.] // licensee In Tech. Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases – A Role for Antioxidants. – 2013. – P. 113–129.
10. Одержання фітосубстанцій із герані сибірської та вивчення їх антимікробних властивостей / М. В. Ісюк, І. Л. Бензель, О. Л. Левчук, Л. В. Бензель // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 5 (додаток). – С. 116–119.
11. Патент 76238 Україна, МПК А61К 36/00. Спосіб одержання ліофілізованого фітоекстракту кореневищ герані болотної з інтерфероніндукуючою активністю / І. Л. Бензель, Р. М. Федін, Л. В. Бензель. – № u201207665; заяв. 22.06.2012; опубл. 25.12.2012, Бюл. № 24. – 4 с.
12. Патент 52930 Україна, МПК 7 А61К 35/78. Спосіб отримання рослинного екстракту з інтерфероніндукуючою активністю / М. М. Козловський, Л. В. Бензель, І. М. Лозинський, Г. В. Білецька, В. А. Пластунов, О. С. Друль. – № 2001118081; заяв. 26.11.2001; опубл. 15.01.2003, Бюл. № 1. – 5 с.
13. Bondet V. Kinetics and Mechanisms of Antioxidant Activity using the DPPH. Free Radical Method / V. Bondet, W. Brand-Williams, C. Berset // Lebensm. Wiss. Technol. – 1997. – V. 30, Is. 6. – P. 609–615.

-
-
14. Chemistry and biology of ellagitannins: an underestimated class of bioactive plant polyphenols / [edit. S.Quideau]. – New Jersey : World Scientific, 2009. – V.19. – 374 p.
 15. Ellagic acid, a natural polyphenolic compound, induces apoptosis and potentiates retinoic acid-induced differentiation of human leukemia HL-60 cells /Y. Hagiwara, T. Kasukabe, Y. Kaneko [et al.] // Int. J. Hematol. – 2010. – № 92 (1). – P. 136–143.
 16. Рибак Л. М. Порівняльне дослідження кількісного вмісту елагової та галової кислот у сировині деяких видів роду Герань (*Geranium L.*) методом високоефективної рідинної хроматографії / Л. М. Рибак // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 6. – С. 88–92.

М. Ю. Хаврона, І. Л. Бензель, В. В. Огурцов, О. Р. Піняжко
Антиоксидантна активність рослинної сировини видів роду Герань

Проблема антиоксидантного захисту організму людини є актуальною впродовж кількох останніх десятиліть. Серед заходів, спрямованих на її вирішення, є пошук нових препаратів з антиоксидантною активністю. *Мета дослідження* – визначити антиоксидантну активність екстрактів різних видів герани та вибрати фітосубстанцію з найвищою антиоксидантною активністю.

Для дослідження антиоксидантних властивостей екстрактів застосовували метод, що базується на взаємодії зі стабільним хромоген-радикалом 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилом.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що всі види рослин роду Герань характеризуються антиоксидантною активністю. Виявлено, що спиртові ліофілізовані екстракти мають антирадикальну активність вищу, ніж водні ліофілізати. Серед відібраних зразків найвищу антиоксидантну активність проявили спиртові та водні екстракти одного виду герани Г-7 і Г-12, які є перспективними для подальших доклінічних досліджень. Показано, що найнижчу антиоксидантну активність мають фітосубстанції Г-2 серед спиртових екстрактів та Г-1 серед водних ліофілізатів.

Ключові слова: антиоксидантна активність, сировина рослин роду Герань, фітосубстанції

М. Ю. Хаврона, И. Л. Бензель, В. В. Огурцов, О. Р. Пиняжко
Антиоксидантная активность растительного сырья видов рода Герань

Проблема антиоксидантной защиты организма человека является актуальной в течение нескольких последних десятилетий. Среди мер, направленных на ее решение, – поиск новых препаратов, обладающих антиоксидантной активностью. *Цель исследования* – определить антиоксидантную активность экстрактов из различных видов герани и выбрать фитосубстанцию с самой высокой антиоксидантной активностью.

Для исследования антиоксидантных свойств экстрактов применяли метод, основанный на взаимодействии со стабильным хромоген-радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом.

В результате проведенных исследований было установлено, что все виды растений рода Герань характеризуются антиоксидантной активностью. Вывявлено, что спиртовые лиофилизированные экстракты имеют антирадикальную активность выше, чем водные. Среди отобранных образцов самую высокую антиоксидантную активность проявили спиртовые и водные экстракты одного вида герани, Г-7 и Г-12, которые являются перспективными для дальнейших доклинических исследований. Показано, что самой низкой антиоксидантной активностью обладают фитосубстанции Г-2 среди спиртовых экстрактов и Г-1 среди водных лиофилизатов.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, сырье растений рода Герань, фитосубстанции

М. Khavrona, I. Benzel, V. Ogurtsov, O. Pynjzhko
Antioxidant activity of plant raw materials from the species of genus Geranium

The problem of antioxidant protection of the human body has been urgent during the last several decades. The search of new drugs that possess antioxidant activity is among the measures aimed at the solving of it. *The aim of the study* was the determination of the antioxidant activity of extracts from different Geranium species and selection of phytosubstance with the highest antioxidant activity.

For investigation of the antioxidant properties of the extracts the method, based on the interaction with stable chromogen-radical 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, was used.

As a result of studies, it was found that all species of Geranium genus are characterized powerful antioxidant activity. It was revealed that lyophilized alcohol extracts possess higher antiradical activity than lyophilized water extracts. Among the selected samples, alcohol and aqueous extracts of one Geranium species, G-7 and G-12, showed the highest antioxidant activity, which are promising for further preclinical studies. It is shown that phytosubstances G-2 among alcoholic extracts and G- among water extracts possess the lowest antioxidant activity.

Key words: antioxidant activity, raw materials of plants of genus Geranium, phytosubstances

Надійшла: 29 вересня 2016 р.

Контактна особа: Бензель Ігор Леонідович, кандидат фарм. наук, старший викладач, кафедра фармакогнозії і ботаніки, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, буд. 69, вул. Пекарська, м. Львів, 79010. Тел.: + 38 0 32 275 76 32.

Л. В. Яковлева¹, О. В. Геруш²,
Ю. Б. Лар'яновська¹, О. Я. Міщенко¹

Морфологічні дослідження гепатопротекторної дії нового рослинного засобу за умов експериментального гепатиту, викликаного туберкулоstaticами

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків
²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: експериментальний гепатит, викликаний туберкулоstaticами, морфологічні дослідження, гепатопротекторна дія

Ураження печінки у хворих на туберкульоз, що спричинене впливом етіотропних препаратів, займає в загальній структурі патології печінки і в структурі несприятливих побічних реакцій хіміотерапії туберкульозної інфекції одну з провідних позицій [1–4]. Лікування туберкульозу передбачає використання комбінованої хіміотерапії (4–6 одночасно призначених препаратів), спричиняючи значне медикаментозне навантаження на один з основних органів детоксикації ксенобіотиків – печінку. Тому одне з перших місць серед ускладнень комбінованої хіміотерапії туберкульозу займають лікарські ураження печінки, частота яких становить 60 % на тлі застосування препаратів першого ряду, а при використанні препаратів другого ряду – 42,4 % [1–4]. Лікарські ураження печінки перешкоджають проведенню повноцінної етіотропної терапії й вимагають її скасування в 11–28 % пацієнтів [1, 4].

Одним з основних підходів до профілактики та лікування гепатотоксичних реакцій на тлі протитуберкульозної терапії є використання гепатопротекторів [5]. Зважаючи на вищенаведене, актуальними є ще на етапі доклінічного вивчення нових потенційних гепатопротекторів дослідження їхньої дії на експериментальних моделях ушкодження печінки, викликаних протитуберкульозними препаратами.

Мета дослідження – оцінка ефективності нового комплексного рослинного засобу (КРЗ) у вигляді гранул під умовною назвою «ШКТ-2» за умов експериментального гепатиту, викликаного туберкулоstaticами, за даними морфологічного дослідження.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були гранули КРЗ «ШКТ-2» та фармацевтичний засіб, що містить екстракти рутки лікарської та плодів розторопши плямистої (ЕРЛРП) [5], як препарат порівняння. Гранули «ШКТ-2» – новий комплексний фармакологічний засіб, що містить нативні порошки квіток нагідок, ромашки, кореня солодки голої, листя кропиви дводомної, кореневища з корінням валеріани лікарської, плодів шипшини коричневої, насіння каштану кінського та пшеничні висівки [6, 7].

Були проведені гістологічні дослідження печінки щурів з експериментальним гепатитом, викликаним внутрішньошлунковим введенням у вигляді водної суспензії суміші туберкулоstaticів (ізоніазид 50 мг/кг, рифампіцин 500 мг/кг та піразинамід 1500 мг/кг) протягом 14 днів [8] – контрольна патологія; печінки щурів, яким за один тиждень до початку досліду та протягом наступних 14 днів за 1 год до введення суміші туберкулоstaticів внутрішньошлунково вводили гранули «ШКТ-2» у дозі 900 мг/кг один раз на один день або препарат порівняння ЕРЛРП (88 мг/кг) в аналогічному режимі; а також печінки інтактних тварин – інтактний контроль. Усього було використано 40 щурів самців масою 180–220 г по 10 тварин у кожній

групі. Використана доза (900 мг/кг) гранул «ШКТ-2» була обґрунтована в попередніх дослідженнях як найефективніша [6]. Препарат порівняння ЕРЛРП використовували в дозі 88 мг/кг, що визначена в результаті перерахунку ефективної дози для людини з урахуванням коефіцієнта видової чутливості [9]. Усі дослідження на тваринах проводили відповідно до сучасних вимог згідно з «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Київ, 2007 р.). Зразки печінки фіксували в 10 % розчині формаліну, розподіляли від кожної тварини на декілька частин. Одну частину зневоднювали в спиртах зростаючої міцності, заливали в целюлін-парафін. Отримані з блоків зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Другу частину різали на мікротомі, що заморожує, фарбували суданом IV для виявлення нейтральних жирів, проводили ШІК-реакцію за Мак-Манусом для виявлення глікогену [10, 11]. Перегляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Mikros 400 (Австрія), мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровим фотоапаратом Nikon Cool Pix 4500, цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Nikon View 5, Tour View.

Результати та їх обговорення. У щурів з групи інтактного контролю стан печінкової паренхіми був типовим, не було виявлено жодних змін патологічного характеру. При постановці ШІК-реакції встановлено, що

цитоплазма гепатоцитів у різних зонах часточок рівномірно заповнена ШІК позитивним матеріалом, фарбування суданом не виявило вмісту жирів у клітинах.

Після введення туберкулостатиків частина гепатоцитів була мозаїчно по часточках збільшена в розмірі. Відмічали дрібні фокуси некробіозу та некрозу клітин (рис. 1). У цитоплазмі більшості гепатоцитів було видно різні за розміром оптично пусті зони. Просвіт синусоїдальних гемокапілярів зонально виразно звужений або не визначався. Однак місцями вони були дещо розширені, містили білковий випіт. Усе це призводило до порушення балкової структури органа. Частина центральних вен була повнокровоною, у деяких кровоносних судинах відмічено стаз еритроцитів, було видно крайове стояння клітин крові. Де-не-де були простежені дрібні крововиливи. Відмічали різну за виразністю лімфоїдно-клітинну інфільтрацію сполучної тканини окремих триад та кровоносних судин (рис. 1).

Фарбування на глікоген показало зниження його вмісту в цитоплазмі гепатоцитів, а фарбування суданом – пілоподібне накопичення нейтральних жирів у клітинах (рис. 2).

Отримані дані співпадають з результатами дослідження Д. С. Суханова (2014 р.) [8], в якому також встановлені аналогічні пошкодження печінки на тлі введення протитуберкульозних препаратів. З джерел літератури відомо, що ізоніазид і рифампіцин є індуктора-

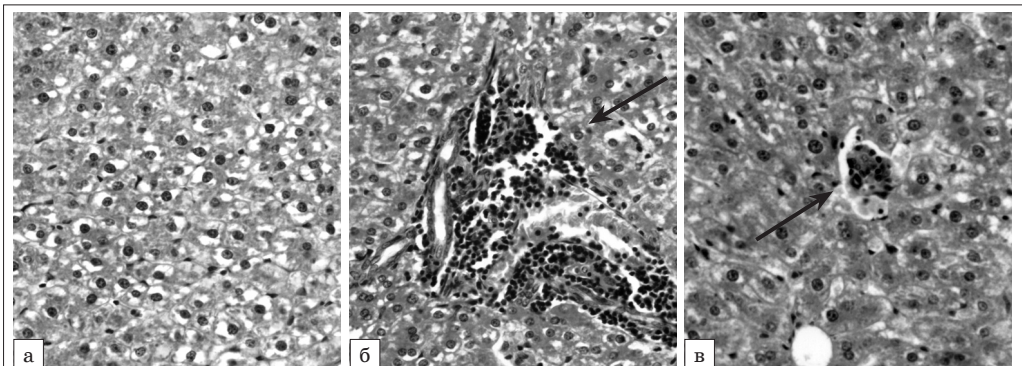


Рис. 1. Печінка щурів після введення туберкулостатиків: а – порушення балкової структури, зернистість та оптично пусті зони в цитоплазмі клітин $\times 200$; б – лімфоїдно-клітинна інфільтрація зони триади $\times 100$; в – дрібний осередок некрозу гепатоцитів (гематоксилін-еозин) $\times 200$

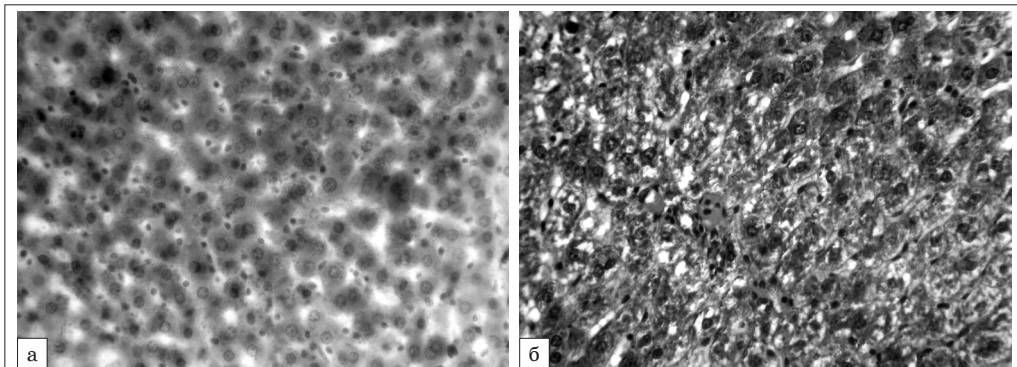


Рис. 2. Печінка щурів після введення туберкулоstaticів: а – пілоподібна жирова дистрофія (судан IV) $\times 200$; б – зниження вмісту глікогену в гепатоцитах (ШІК-реакція за Мак-Манусом) $\times 250$

ми ізоформ цитохрому СYP 2E1 і 3A4 [4, 8]. Активація СYP3A4 призводить до підвищення метаболізму ізоніазиду з утворенням токсичних метаболітів, що пояснює потенціювання гепатотоксичного ефекту при поєднаному введенні цих препаратів. Рифампіцин стимулює також ізоніазид-гідролази, що призводить до збільшення утворення гідразину, особливо в пацієнтів з повільним ацетилюванням, тим самим підвищуючи токсичний потенціал препаратів [4]. Піразинамід здатний активувати перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), виснажуючи антиоксидантні резерви, пошкоджуючи мембранні структури гепатоцитів, потенціюючи гепатотоксичну дію рифампіцину й ізоніазиду [8].

Після лікування гранулами «ШКТ-2» на тлі введення суміші туберкулоstaticів практично в усіх щурів у межах мікропрепарату спостерігали різні за розміром та розповсюдженістю осеред-

ки, що містили гепатоцити з вакуолями та оптично пустими зонами в цитоплазмі, частина клітин була в стані некробіозу. Радіальна спрямованість тяжів гепатоцитів простежувалася більш чітко, ніж у контрольній патології. Стан синусоїдальних гемокапілярів у цілому був наближений до норми. Жирова та вуглеводна дистрофія печінки більшості щурів – знижена (рис. 3).

Препарат порівняння ЕРЛРП сприяв значному зменшенню ознак ураження тканини печінки сумішшю туберкулоstaticів. У щурів відсутнім був некробіоз гепатоцитів, відновлювалася нормальна гістоархітектоніка печінкових балок, накопичення глікогену в клітинах відбувалося рівномірно. Була збережена дрібновакуольна жирова дистрофія гепатоцитів, яка носила дифузний або великоосередковий характер без ознак порушення як цілісності клітин, так і рисунка тканини (рис. 4).

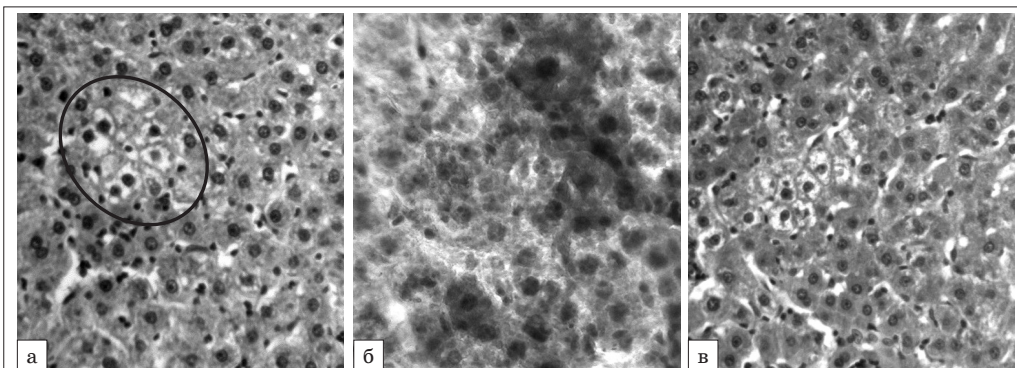


Рис. 3. Печінка щурів після введення гранул «ШКТ-2» на тлі суміші туберкулоstaticів: а – дрібний осередок дистрофічних гепатоцитів (гематоксилін-еозин) $\times 200$; б – зменшення жирової дистрофії (судан IV) $\times 250$; в – зменшення вуглеводної дистрофії (ШІК-реакція за Мак-Манусом) $\times 200$

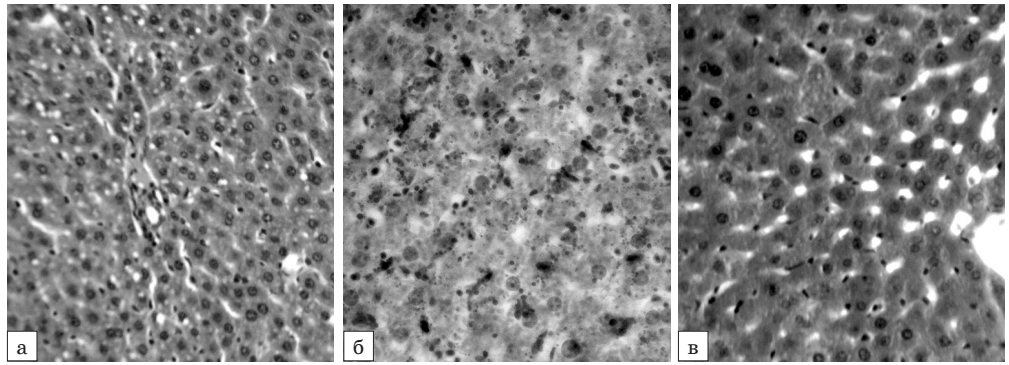


Рис. 4. Печінка щурів після введення ЕРЛРП на тлі туберкулозостатиків: а – дрібнокрапельна вакуолізація гепатоцитів (гематоксилін-еозин) $\times 200$; б – дрібні жирові вакуольки (судан IV) $\times 250$; в – відсутність вуглеводної дистрофії (ШКТ-реакція за Мак-Манусом) $\times 200$

Таким чином, за даними морфологічного аналізу встановлено, що гранули «ШКТ-2» сприяли зниженню рівня структурно-дистрофічних змін, що виникли в печінці щурів після впливу туберкулозостатиків. За вираженістю нормалізувального впливу на структуру гепатоцитів гранули «ШКТ-2» не поступалися класичному гепатопротекторному препарату порівняння ЕРЛРП, що обґрунтовує перспективність їхнього подальшого клінічного застосування.

Враховуючи результати попередніх досліджень гранул «ШКТ-2» на інших експериментальних моделях гепатиту [6, 7] і дані щодо фармакологічних властивостей препарату ЕРЛРП [5], імовірним механізмом гепатопротекторної дії цих засобів на даній моделі є

їхня здатність гальмувати процеси ПОЛ і підвищувати активність антиоксидантного захисту.

Висновки

1. Гранули «ШКТ-2» сприяли зниженню рівня структурно-дистрофічних змін (некрозу, жирової та вуглеводної дистрофії), спричинених туберкулозостатиками.
2. За вираженістю нормалізувального впливу на структуру гепатоцитів гранули «ШКТ-2» не поступалися гепатопротекторному препарату порівняння, який містить екстракти рутки лікарської та плодів розторопши плямистої, що обґрунтовує перспективність їхнього подальшого клінічного застосування.

1. Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д. А. Иванова, С. Е. Борисов, А. М. Рыжов, Т. Н. Иванушкина // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 11 (90). – С. 25–31.
2. Antituberculosis drug-induced liver injury: an ignored fact, assessment of frequency, patterns, severity and risk factors / I. Naqvi, K. Mahmood, A. Talib, A. Mahmood // Open Journal of Gastroenterology. – 2015. – V. 5. – P. 173–184.
3. Incidence, Clinical Features and Impact on Anti-Tuberculosis Treatment of Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury (ATLI) in China / P. Shang, Y. Xia, F. Liu [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – V. 6 (7): e21836. doi:10.1371/journal.
4. Ramappa V. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management / V. Ramappa, G. P. Aithal // J. Clin. Exp. Hepatol. – 2013. – V. 3(1). – P. 37–49.
5. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії / Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, С. І. Чекман [та ін.] // Здоров'я України. – 2013. – № 1 (27). – С. 28–29.
6. Яковлева Л. В. Дослідження гепатозахисної дії нового рослинного засобу «ШКТ-2» / Л. В. Яковлева, О. В. Геруш, С. В. Спиридонов // Вісник фармації. – 2011. – № 3 (67). – С. 70–73.
7. Експериментальне вивчення гранул «ШКТ-2» як потенційного гепатотропного засобу / О. В. Геруш, Л. В. Яковлева, Ю. Б. Лар'яновська, Т. С. Сахарова // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – № 2 (37). – С. 44–48.
8. Суханов Д. С. Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе (экспериментально-клиническое исследование): дис. на соискание научной степени доктора мед. наук : спец. 14.01.16 «Фтизиатрия», 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» / Д. С. Суханов. – Санкт-Петербург, 2014. – 273 с.

9. Уланова И. П. К вопросу об учете поверхности тела экспериментальных животных при токсикологическом исследовании / И. П. Уланова, К. К. Сидоров, А. И. Халепо; под ред. А. А. Летавета и И. В. Саночко. – Ленинград : Изд. «Медицина», 1968. – Вып. 10. – С. 18–25.
10. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов. – Москва : Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. – 424 с.
11. Пирс Э. Гистохимия. Теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – Москва : Издательство иностранной литературы, 1962. – 962 с.

Л. В. Яковлева, О. В. Геруш, Ю. Б. Лар'яновська, О. Я. Міщенко
Морфологічні дослідження гепатопротекторної дії нового рослинного засобу за умов експериментального гепатиту, викликаного туберкулоstaticами

Мета дослідження – оцінка ефективності нового комплексного рослинного засобу гранул «ШКТ-2» за умов експериментального гепатиту, індукованого туберкулоstaticами, за даними морфологічного дослідження.

Проведено гістологічні дослідження печінки щурів з експериментальним гепатитом, викликаним внутрішньошлунковим введенням туберкулоstaticів (ізоніазиду 50 мг/кг, рифампіцину 500 мг/кг та піразинаміду 1500 мг/кг) протягом 14 днів за умов застосування гранул «ШКТ-2» та препарату порівняння. Зразки печінки фіксували в 10 % розчині формаліну. Одну частину зразків зневоднювали в спиртах зростаючої міцності, заливали в целлоїдин-парафін. Отримані з блоків зрізи фарбували гематоксилином та еозином. Другу частину зразків різали на мікротомі, що заморожує, фарбували суданом IV для виявлення нейтральних жирів, проводили ШИК-реакцію за Мак-Манусом для виявлення глікогену. Перегляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Mikros 400 (Австрія).

Встановлено, що в щурів з групи контрольної патології після введення туберкулоstaticів частина гепатоцитів була мозаїчно збільшеною в розмірі. Встановлено зони некробіозу та некрозу клітин, порушення балкової структури органа, різну за виразністю лімфоїдно-клітинну інфільтрацію сполучної тканини окремих триад та кровеносних судин, зниження вмісту глікогену в цитоплазмі гепатоцитів та пілоподібне накопичення нейтральних жирів у клітинах. Після введення гранул «ШКТ-2» незначна частина клітин була в стані некробіозу. Радіальна спрямованість тяжів гепатоцитів простежувалася більш чітко, ніж у печінці щурів контрольної патології. Жирова та вуглеводна дистрофія в печінці більшості щурів цієї групи була менш виразною. Препарат порівняння сприяв значному зменшенню ознак пошкодження тканини печінки сумішшю туберкулоstaticів: прояви некробіозу гепатоцитів були відсутні, нормальна гістоархітектоніка печінкових балок була відновлена, накопичення глікогену в клітинах відбувалося рівномірно. Місцями була збережена дрібновакуольна жирова дистрофія гепатоцитів.

Таким чином, гранули «ШКТ-2» сприяли зниженню рівня структурно-дистрофічних змін (некрозу, жирової та вуглеводної дистрофії), спричинених туберкулоstaticами. За вираженістю нормалізувального впливу на структуру гепатоцитів гранули «ШКТ-2» не поступались препарату порівняння, що обґрунтовує перспективність їхнього подальшого вивчення та клінічного застосування.

Ключові слова: експериментальний гепатит, викликаний туберкулоstaticами, морфологічні дослідження, гепатопротекторна дія

Л. В. Яковлева, О. В. Геруш, Ю. Б. Ларьяновская, О. Я. Мищенко
Морфологические исследования гепатопротекторного действия нового растительного средства в условиях экспериментального гепатита, вызванного туберкулоstaticами

Цель исследования – оценка эффективности нового комплексного растительного средства гранул «ЖКТ-2» в условиях экспериментального гепатита, индуцированного туберкулоstaticами, по данным морфологического исследования.

Проведены гистологические исследования печени крыс с экспериментальным гепатитом, вызванным внутрижелудочным введением туберкулоstaticов (изониазида 50 мг/кг, рифампицина 500 мг/кг и пиразинамида 1500 мг/кг в течение 14 дней) в условиях применения гранул «ШКТ-2» и препарата сравнения. Образцы печени фиксировали в 10 % растворе формалина. Одну часть образцов обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в целлоидин-парафин. Полученные из блоков срезы окрашивали гематоксилином и еозином. Вторую часть образцов резали на замораживающем микротоме, окрашивали суданом IV для выявления нейтральных жиров, проводили ШИК-реакцию по Мак-Манусу для выявления гликогена. Просмотр микропрепаратів проводили под микроскопом Mikros 400 (Австрия).

У крыс из группы контрольной патологии после введения туберкулоstaticов часть гепатоцитов была мозаично увеличена в размере. Установлено нарушение балочной структуры органа, зоны некробіоза и некроза клеток, разную по выразительности лимфоидно-клеточную инфильтрацию соединительной ткани отдельных триад и кровеносных сосудов, снижение содержания гликогена в цитоплазме гепатоцитов и пылеподобное накопление нейтральных жиров в клетках. После введения гранул «ЖКТ-2» только незначительная часть клеток была в состоянии некробіоза. Радіальна

направленность тяжелой гепатоцитоз прослеживалась более четко, чем в печени животных группы контрольной патологии. Жировая и углеводная дистрофия у большинства крыс была менее выраженной. Препарат сравнения способствовал значительному уменьшению признаков поражения ткани печени туберкулоstaticами: проявления некробиоза гепатоцитов отсутствовали, была восстановлена нормальная гистоархитектоника печеночных балок, распределение гликогена в клетках было равномерным. Местами была сохранена крупновакуольная жировая дистрофия гепатоцитов.

Таким образом, гранулы «ЖКТ-2» способствовали уменьшению уровня структурно-дистрофических изменений (некроза, жировой и углеводной дистрофии), вызванных туберкулоstaticами. По выраженности нормализующего влияния на структуру гепатоцитов гранулы «ЖКТ-2» не уступали препарату сравнения, что обосновывает перспективность их дальнейшего изучения и клинического применения.

Ключевые слова: экспериментальный гепатит, вызванный туберкулоstaticами, морфологические исследования, гепатопротекторное действие

L. V. Iakovlieva, O. V. Gerush, Yu. B. Lar'yanovska, O. Ya. Mischenko
Morphological study hepatoprotective action of new herbal preparation
in conditions of experimental hepatitis induced by tuberculostatics

The aim of the study was morphological evaluation of new herbal agent-granules «GIT-2» effectiveness in experimental hepatitis induced by tuberculostatics.

Histological examination of rats liver with hepatitis induced by tuberculostatics (isoniazid 50 mg/kg, rifampicin 500 mg/kg, pyrazinamide 1500 mg/kg intragastrically 14 days) and under action of drugs. The samples of liver were fixed in 10 % formalin solution, dehydrated in alcohols and were embedded in celloidin-paraffin. One part of blocks were stained with hematoxylin and eosin, the second part of blocks were stained with sudan IV for neutral fats determination, for glycogen determination ShIK-reaction by Mac-Manus was conducted. Micropreparations were studied with microscope Mikros 400 (Austria).

It was shown that after administration of tuberculostatics the part of hepatocytes was increased in size. The sites of necrobiosis and necrosis cells, violation of beam body structure, lymphoid cell infiltration of the connective tissue of individual triads and blood vessels, reduction of glycogen in hepatocytes and accumulation of neutral fats in the cells were established. After administration of granules «GIT-2» only a small part of the cells were observed in necrobiosis state. Radial direction of hepatocytes strands was traced more clearly than in the control pathology. Fatty and carbohydrate dystrophy in the majority of rats was decreased. The reference drug reduced liver tissue damage: manifestations of hepatocytes necrobiosis were absent, normal liver histoarchitectonics of beams has been restored, distribution of glycogen in the cells were uniform. Fatty degeneration of hepatocytes was preserved in some places.

Thus, granules «GIT-2» reduced structural and degenerative changes (necrosis, fatty and carbohydrate dystrophy) caused by tuberculostatics. Effect of «GIT-2» corresponds to classic hepatoprotector containing extracts of *Fumaria officinalis* and *Silybum marianum* fruits, that justifies the prospects of clinical use.

Key words: tuberculostatics induced experimental hepatitis, morphological studies, hepatoprotective action

Надійшла: 10 жовтня 2016 р.

Контактна особа: Міщенко Оксана Яківна, професор, доктор фарм. наук, кафедра фармакоeкономіки, Національний фармацевтичний університет, буд. 4, вул. Валентинівська, м. Харків, 61168. Тел.: + 38 0 96 502 09 71. Електронна пошта: mishchoksana@gmail.com

О. І. Яцина¹, М. І. Мельник², О. В. Паршиков², Ф. І. Костєв³,
Ю. О. Фурманов⁴, А. І. Соловйов²

Ліпосомальний кверцетин нормалізує калієву провідність в ізольованих клітинах гладеньких м'язів гіперактивного сечового міхура щурів

¹Державна установа «Інститут урології Національної академії медичних наук України», м. Київ

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

³Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України

⁴Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: іонні канали, $ВК_{Ca}$ канали, гладенькі м'язи сечового міхура, гіперактивність сечового міхура, ліпосомальний кверцетин

З'ясування механізму регуляції скоротливої активності сечового міхура та пошук фармакологічних засобів для корекції цього стану сьогодні є дуже актуальним питанням, оскільки така дисфункція як гіперактивний сечовий міхур (ГСМ) зустрічається досить часто, особливо в похилому віці, і негативно впливає на комфорт життя. Такі симптоми як ніктурія, часте та термінове сечовипускання, що супроводжується нетриманням сечі, характеризують наявність ГСМ [1, 2]. Деякі з симптомів характерні й ряду інших захворювань, що робить ГСМ складним для виявлення. Але при цьому відбувається порушення однакових фізіологічних функцій та властивостей: збільшення спонтанної міогенної активності, затримка відповіді на подразнення, морфологічні зміни структури гладеньких м'язів, локальна денервація міхура, збільшення сенсорних нейронів, гіпертрофія гангліозних клітин та інше [2–5]. Це вказує на те, що не дивлячись на різну етіологію, механізм розвитку патологій сечового міхура є спільним.

Сьогодні наукова спільнота все більше приділяє увагу пошуку молекулярних мішеней для корекції патологій, і найперспективнішими в цьому напрямі є іонні канали – молекулярні пропуск-

ні структури, що вбудовані в клітинну мембрану, які регулюють надходження та вихід іонів з клітини та, тим самим, модулюють найважливіші фізіологічні процеси, такі як збудження, забезпечення скорочення м'яза та зворотне розслаблення, проліферація та інші. Патології, що пов'язані з дисфункцією конкретних іонних каналів клітинної мембрани, отримали назву каналопатій [6, 7].

Порушення скоротливої функції сечового міхура можна теж віднести до каналопатії, де найвірогіднішою мішенню є калієві канали. Калієві канали відіграють надзвичайно важливу роль у гладеньких м'язах, оскільки їхня активація призводить до виходу іонів калію з клітини, що викликає гіперполяризацію мембрани та розслаблення м'яза. Залежно від молекулярної будови та специфіки активації розрізняють декілька класів калієвих каналів, з яких найзначущішими для забезпечення міорелаксації є потенціал-залежні калієві канали (K_v) та кальцій-чутливі калієві канали великої провідності ($ВК_{Ca}$) [8–10]. Дані літератури вказують, що саме $ВК_{Ca}$ канали експресовані в більшій мірі та є найважливішими в регуляції скоротливої функції сечового міхура [11–13]. Так, у мишей з генетично видаленим поро-формулюючим геном *mSlo1* були відсутні струми через $ВК_{Ca}$ канали, тоді як кальцієві спарки та потенціал-залежні струми через калієві канали не відрізнялися від таких у контрольних мишей, і в

цих генетично змінених мишей спонтанна та нейрогенна скоротлива відповідь сечового міхура була значно більшою [11]. Такі результати вказують на вірогідне залучення VK_{Ca} каналів до регуляції скоротливої активності сечового міхура в нормі та їхню дисфункцію при патології, зокрема в разі ГСМ.

Мета дослідження – порівняти характеристику калієвого струму в гладеньком'язових клітинах (ГМК) здорових щурів та щурів з ГСМ, з'ясувати роль VK_{Ca} каналів у роботі сечового міхура та запропонувати фармакологічну корекцію модулятором цих каналів – ліпосомальним кверцетином.

Матеріали та методи. В експериментах використовували щурів-самців лінії Wistar середньою вагою 180–200 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію експериментальної лабораторії ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України», м. Київ. Дослідження проводили відповідно до конвенції Ради Європи щодо захисту хребетних тварин, яких використовують у наукових цілях. Воно було ухвалене Комітетом з етики.

Модель ГСМ. Для створення експериментальних моделей ГСМ використовували методику, запропоновану В. М. Державиним та співавт. [14]. Модель відтворювали шляхом щоденного внутрішньовенного введення рауседилу в дозі 0,5 мг/кг упродовж 5–6 днів. Оцінку резервуарної функції міхура проводили за допомогою методу ретроградної цистотометрії до введення рауседилу та через 2 доби після проведення курсу. Параметри характеризувались достовірними ($P < 0,05$) змінами порівняно з контролем і відповідали даним літератури [14].

Виділення ізольованих ГМК сечового міхура. Усі досліді проводили на свіжоізольованих ГМК сечового міхура. Тварини були етаназовані шляхом зміщення шийних хребців під дією етеру. Після цього розтинали тазову порожнину і вилучали сечовий міхур. Міхур розтинали вздовж і відмивали в модифікованому розчині Кребсу наступного складу (ммоль/л): 120 NaCl, 12 глюкоза, 10 HEPES, 6 KCl, 2,5 $CaCl_2$,

1,2 $MgCl_2$, pH 7,4 (NaOH). Далі під бінокулярним мікроскопом очищували гладеньком'язову тканину міхура від уротелію та супутніх тканин, а потім у розчині безкальцієвого Кребсу (у ммоль/л: 120 NaCl, 12 глюкоза, 10 HEPES, 6 KCl, pH 7,4 (NaOH)) нарізали її на фрагменти з середніми розмірами 1×1 мм.

Ферментативна інкубація клітин відбувалася в два етапи в розчині безкальцієвого Кребсу. Спочатку тканинні фрагменти інкубували з додаванням папаїну (1 мг/мл), дитіотреїтолу (1 мг/мл) та бичачого альбуміну (1 мг/мл) (Sigma, США) впродовж 22 хв за температури 36 °C, а потім переносили їх у ферментний розчин, що містив колагеназу типу 1A (1,5 мг/мл), дитіотреїтол (1,0 мг/мл) та бичачий сироватковий альбумін (1,5 мг/мл) (Sigma, США) упродовж 18 хв за температури 36 °C. Далі препарат відмивали тричі в розчині безкальцієвого Кребсу та механічно відокремлювали піпеткою Пастера. До отриманої клітинної суспензії додавали звичайний розчин Кребсу в пропорції 1:2. Суспензію клітин розливали на покривні скельця та використовували в експериментах не більше ніж 8 год.

Реєстрація трансмембранних струмів. Вихідні калієві струми ізольованих ГМК реєстрували методом «петч-клемп» у конфігурації whole-cell з використанням підсилювача AxoPatch 200B та програмного забезпечення pClamp 8 (Molecular Devices, CA, США). Мікроелектроди були зроблені в два етапи на пуллері P-97 (Flaming/Brown) з боросилікатного скла (1,5 мм OD, 0,86 мм ID; Harvard Apparatus) і мали опір 3,5–4,5 МОм. У досліді використовували зовнішній розчин Кребсу, а скляні мікроелектроди заповнювали розчином з високою концентрацією калію (у ммоль/л: KCl 130, MgATP 1, креатин 5, глюкоза 10, EGTA 0,3, HEPES 10, pH 7,4 (KOH)). Реєстрацію вихідних трансмембранних струмів проводили з використанням імпульсного step-протоколу від -70 мВ до +120 мВ. Утримуючий потенціал був -50 мВ.

Синтез кверцетин-вмісних ліпосом. Фосфатидилхолінові ліпосоми отримували з ліпідного розчину в етанолі,

який вилучали роторним випарювачем. Для створення ліпосомального кверцетину суспензію ліпосом та біофлавоноїд кверцетин спільно висушували, перемішували в 140 ммоль/л NaCl, соніфікували ультразвуком та заморожували при -250°C . Розмір кверцетинвмісних ліпосом становив (135 ± 20) нм. Кінцева концентрація ліпосомального кверцетину в робочому розчині була 3 мкг/мл у перерахунку на активний кверцетин.

Статистична обробка результатів. Усі експериментальні дані наведені у вигляді середнього арифметичного (M) та стандартної похибки середнього арифметичного (m) для певної вибірки (n). Усі розрахунки проводили з використанням комп'ютерної програми OriginPro 8.5 (Microcal Software Inc., США).

Результати та їх обговорення. Патологія ГСМ пов'язується з рядом каналопатій, зокрема, дисфункцією калієвих каналів [11–13]. Результати дослідження демонструють значне зниження густини вихідного калієвого струму в модельних щурів з ГСМ порівняно з контрольними тваринами (рис. 1, 2).

Показано, що густина калієвого струму при потенціалі $+120$ мВ у щурів з ГСМ зменшувалася від $(175,9 \pm 6,7)$ у контролі до $(64,9 \pm 12,1)$ пА/пФ (рис. 2А). Аналогічним чином змінювалася провідність іонних каналів: від $(0,87 \pm 0,03)$ у здорових тварин до $(0,32 \pm 0,06)$ пС/пФ у модельних (рис. 2Б).

У мембрані ГМК експресована велика різноманітність калієвих каналів, серед яких найзначущими являються K_v та $ВК_{Ca}$ канали [8–10]. Обидва класи активуються зміщенням мембранного потенціалу в бік деполяризуючих значень. Тому, використовуючи стандартний протокол реєстрації калієвих струмів, який поетапно змінює фіксує потенціал від -70 мВ до $+120$ мВ, неможливо відокремити внесок одного з цих двох класів каналів. Традиційно з цією метою використовують або селективні блокатори, або фіксацію внутрішньоклітинної концентрації кальцію на рівні, якого не достатньо для активації $ВК_{Ca}$ каналів.

Згідно з сучасними даними літератури, саме $ВК_{Ca}$ канали найвірогідніше

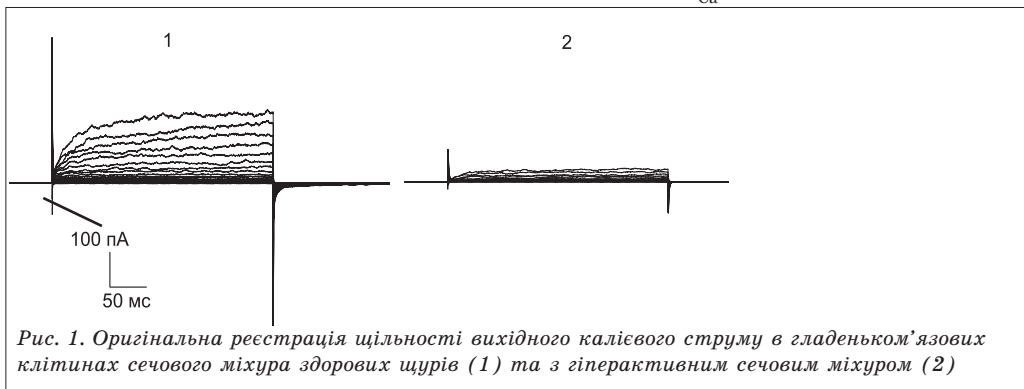


Рис. 1. Оригінальна реєстрація щільності вихідного калієвого струму в гладеньком'язових клітинах сечового міхура здорових щурів (1) та з гіперактивним сечовим міхуром (2)

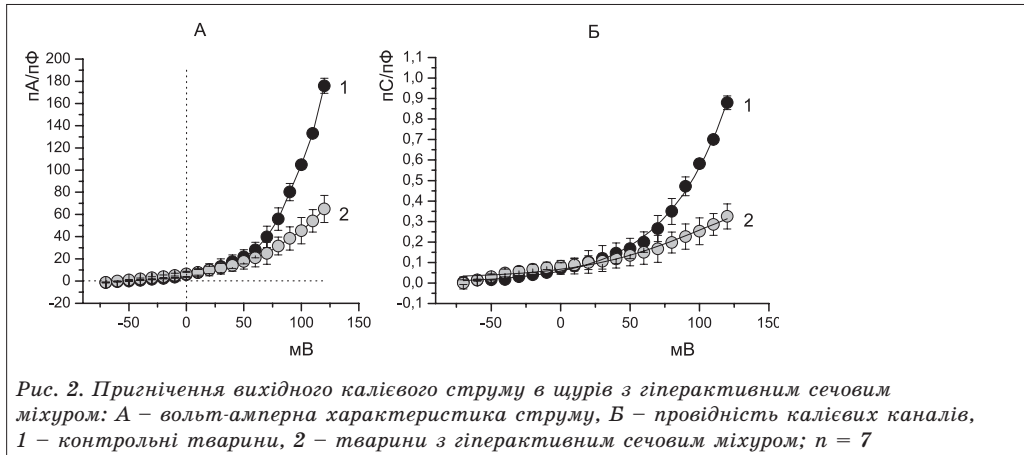
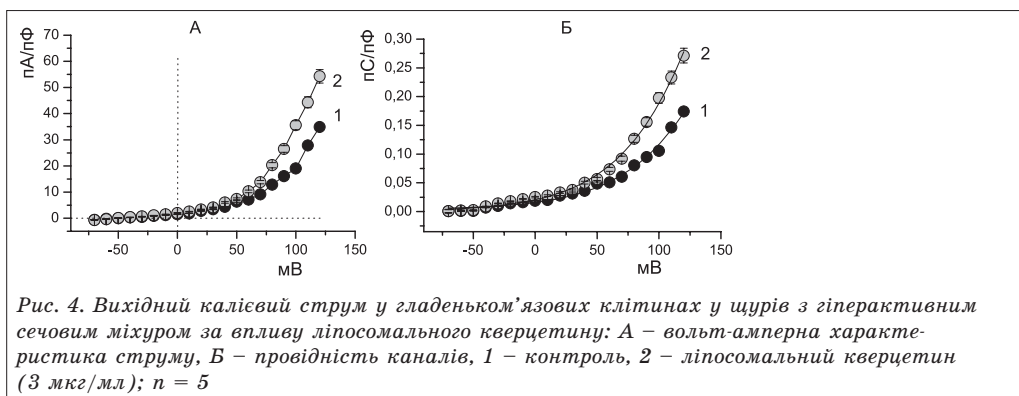
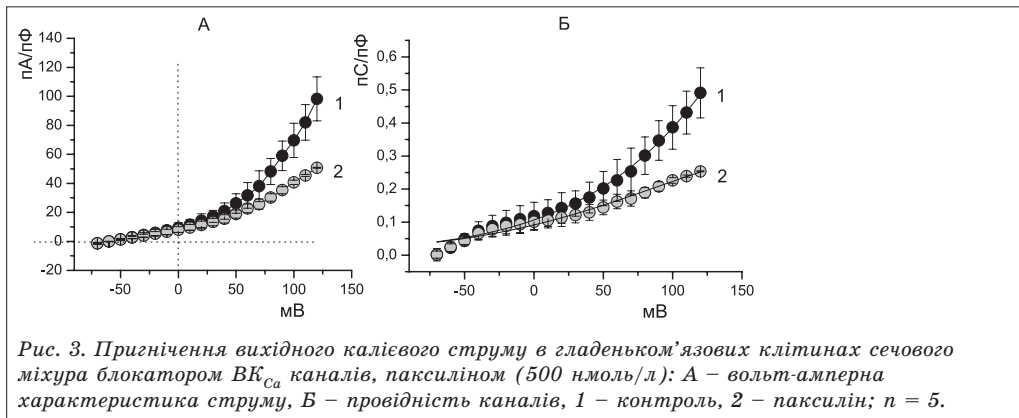


Рис. 2. Пригнічення вихідного калієвого струму в щурів з гіперактивним сечовим міхуром: А – вольт-амперна характеристика струму, Б – провідність калієвих каналів, 1 – контрольні тварини, 2 – тварини з гіперактивним сечовим міхуром; $n = 7$



залучені в розвиток патології ГСМ [11–13]. Результати дослідження показали, що селективний блокатор BK_{Ca} каналів паксилін у концентрації 500 нмоль/л пригнічував калієві струми приблизно на 50 %, з $(98,2 \pm 15,1)$ до $(50,7 \pm 1,3)$ пА/пФ (рис. 3А) та провідність каналів з $(0,49 \pm 0,07)$ до $(0,25 \pm 0,01)$ пС/пФ (рис. 3Б). Це свідчить про значну експресію цих каналів та їхню ймовірну важливу роль у регуляції функцій сечового міхура.

Не дивлячись на те, що калієві канали відіграють надзвичайну роль у підтриманні тону судин, перистальтики травного тракту та функціонуванні сечового міхура та міометрію, сьогодні практично не існує ефективних модуляторів цих каналів. Останнім часом значна увага наукової спільноти приділяється біофлавоноїдам як перспективним лікарським засобам. Зокрема, кверцетин – широко розповсюджений флавоноїд, який виявляє широкий спектр фармакологічних властивостей, таких як вплив на апоптоз клітин, на активність протеїнкінази С, інгібування ліпоксигенази та ін. [15–17].

Для забезпечення кращих проникаючих властивостей кверцетину було

запроваджено його інкапсуляцію в фосфатидилхолінові ліпосоми [18]. Однак ліпосомальна форма кверцетину виявила не тільки кращу здатність проникнення в клітину та меншу токсичність, але також і вищу біологічну активність. Так, ліпосомальний кверцетин показав здатність відновлювати пригнічений γ -радіацією калієвий струм через BK_{Ca} канали [19].

У цьому дослідженні як перспективний фармакологічний препарат для відновлення калієвого струму при ГСМ був застосований ліпосомальний кверцетин у концентрації 3 мкг/мл. Експериментальні дані свідчать, що він збільшував густину струму з $(34,8 \pm 0,8)$ до $(54,2 \pm 2,5)$ пА/пФ (рис. 4А) і провідність каналів з $(0,17 \pm 0,04)$ до $(0,27 \pm 0,01)$ пС/пФ (рис. 4Б). Таким чином, він може бути запропонований як модулятор дисфункцій сечового міхура.

Висновки

У щурів з моделлю ГСМ середня густина струму та провідність калієвих каналів ГМК була значно меншою порівняно зі здоровими тваринами. При цьому

селективний блокатор BK_{Ca} каналів паксилін пригнічував калієві струми приблизно вдвічі. Це підтверджує значну роль цих каналів у регуляції активності сечового міхура та їхнє ймовірне залучення до розвитку патології. Ліпо-

сомальний кверцетин певною мірою збільшував пригнічений калієвий струм за гіперактивності сечового міхура, що дозволяє вважати його перспективним фармакологічним засобом для лікування даної патології.

1. *Milsom I.* Overactive bladder: current understanding and future issues / I. Milsom // *BJOG*. – 2006. – V. 113, Is. s2. – P. 2–8.
2. *Steers W. D.* Pathophysiology of Overactive Bladder and Urge Urinary Incontinence / W. D. Steers // *Reviews in Urology*. – 2002. – V. 4, Is. 4. – P. s7-s18.
3. Focal changes in nerve, muscle and connective tissue in normal and unstable human bladder / R. G. Charlton, A. R. Morley, P. Chambers [et al.] // *Br. J. Urol.* – 1999. – V. 84. – P. 953–960.
4. *Brading A. F.* The unstable bladder: towards a common mechanism / A. F. Brading, W. H. Turner // *Br. J. Urol.* – 1994. – V. 73. – P. 3–8.
5. *De Groat W. C.* A neurological basis for the overactive bladder / W. C. De Groat // *Urology*. – 1997. – V. 50. – P. 36–52.
6. *Ashcroft F. M.* From molecule to malady / Ashcroft F. M. // *Nature*. – 2006. – V. 440. – P. 440–447.
7. *Kim J.-B.* Channelopathies / Kim J.-B. // *Korean J Pediatr.* – 2014. – V. 57, № 1. – P. 1–18.
8. BK_{Ca} channels as physiological regulators: a focused review / F. Vetri, M. S. R. Choudhury, D. A. Pelligrino [et al.] // *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research*. – 2014. – V. 7. – P. 3–13.
9. *Ko E. A.* Physiological roles of K^+ channels in vascular smooth muscle cells / E. A. Ko, I. D. Jung, W. S. Park // *J. Smooth Muscle Res.* – 2008. – V. 44, № 2. – P. 65–81.
10. Direct modulation of Ca^{2+} -activated K^+ current by H-89 in rabbit coronary arterial smooth muscle cells / W. S. Park, Y. K. Son, N. R. Kim [et al.] // *Vascul Pharmacol.* – 2007. – V. 46. – P. 105–113.
11. Overactive Bladder and Incontinence in the Absence of the BK Large Conductance Ca^{2+} -activated K^+ Channel / A. L. Meredith, K. S. Thorneloe, M. E. Werner [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – V. 279, № 35. – P. 36746–36752.
12. *Petkov G. V.* Central role of the BK channel in urinary bladder smooth muscle physiology and pathophysiology / G. V. Petkov // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2014. – V. 307, № 6. – P. R571–R584.
13. BK channel activation by NS11021 decreases excitability and contractility of urinary bladder smooth muscle / J. Layne, B. Nausch, S.-P. Olesen [et al.] // *Am J. Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2010. – V. 298, № 2. – P. R378–R384.
14. *Державин В. М.* Экспериментальное изучение патогенеза нейрогенного мочевого пузыря / В. М. Державин, Е. А. Вишневикий, Б. С. Гусев // *Урология и нефрология*. – 1977. – Т. 4. – С. 32–36.
15. The dietary flavonoid quercetin activates BK_{Ca} currents in coronary arteries via production of H_2O_2 . Role in vasodilatation / A. Cogolludo, G. Frazziano, A. Briones [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2007. – V. 73. – P. 424–431.
16. Vasodilator effects of quercetin in isolated rat vascular smooth muscle / J. Duarte, P. F. Vizcaino, A. Zarzuelo [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 1993. – V. 239. – P. 1–7.
17. Inhibition of protein kinase C activity by flavonoids / T. Takagi, Y. Tanino, S. Takekoshi [et al.] // *Proc School Engineer Tokai Univ.* – 1998. – V. 23. – P. 110–111.
18. Arrhythmogenic peroxynitrite-induced alterations in mammalian heart contractility and its prevention with quercetin-filled liposomes / A. Soloviev, A. Stefanov, A. Parshikov [et al.] // *Cardiovasc Toxicol.* – 2002. – V. 2. – P. 129–140.
19. *Soloviev A.* Quercetin-filled phosphatidylcholine liposomes restore abnormalities in rat thoracic aorta BK_{Ca} channel function following ionizing irradiation / A. Soloviev, S. Tishkin, S. Kyrychenko // *Acta Physiol Sinica*. – 2009. – V. 61, № 3. – P. 201–210.

О. І. Яцина, М. І. Мельник, О. В. Паршиков, Ф. І. Костев, А. І. Соловій
Ліпосомальний кверцетин нормалізує калієву провідність в ізольованих клітинах гладеньких м'язів гіперактивного сечового міхура щурів

Гіперактивність сечового міхура характеризується ніктурією, частим і терміновим сечовипусканням, що може супроводжуватися нетриманням сечі. Така патологія викликає значне погіршення якості життя людини. Натепер відомо, що гіперактивність сечового міхура пов'язана з порушенням функціонування нейронів, залучених до регуляції гладеньких м'язів та уротелію, але чіткий механізм розвитку дисфункції сечового міхура не з'ясовано. Однак вірогідною причиною може бути каналопатія BK_{Ca} каналів у гладеньких м'язах міхура.

Мета дослідження – порівняти характеристику калієвого струму в гладеньком'язових клітинах здорових щурів та щурів з моделлю гіперактивного сечового міхура, з'ясувати роль BK_{Ca} каналів у роботі сечового міхура та запропонувати фармакологічну корекцію модулятором цих каналів – ліпосомальним кверцетином.

За допомогою методу реєстрації трансмембранних струмів «петч клемп» показано суттєве зменшення густини калієвого струму в гладеньком'язових клітинах у щурів з гіперактивним сечовим міхуром від $(175,9 \pm 6,7)$ пА/пФ у контролі до $(64,9 \pm 12,1)$ пА/пФ на моделі. Селективний блокатор BK_{Ca} каналів

паксилін зменшував калієвий струм приблизно вдвічі, що вказує на значну функціональну експресію цих каналів та їхню важливу роль у регуляції скоротливої активності сечового міхура. Ліпосомальний кверцетин – ефективний активатор BK_{Ca} каналів – збільшував густину калієвого струму в гладеньком'язових клітинах сечового міхура модельних щурів з $(34,8 \pm 0,8)$ пА/пФ до $(54,2 \pm 2,5)$ пА/пФ.

Отже, гіперактивність сечового міхура пов'язана з каналопатією калієвих каналів і, зокрема, BK_{Ca} каналів, а їхня пригнічена функція може бути частково відновлена ліпосомальним кверцетином.

Ключові слова: іонні канали, BK_{Ca} канали, гладенькі м'язи сечового міхура, гіперактивність сечового міхура, ліпосомальний кверцетин

**А. И. Яцына, М. И. Мельник, А. В. Паршиков, Ф. И. Костев,
Ю.А. Фурманов, А. И. Соловьев**

Липосомальный кверцетин нормализует калиевую проводимость в изолированных гладкомышечных клетках гиперактивного мочевого пузыря крыс

Гиперактивность мочевого пузыря характеризуется никтурией, частым и срочным мочеиспусканием, что может сопровождаться недержанием мочи. Такая патология вызывает значительное ухудшение качества жизни человека. На сегодняшний день известно, что гиперактивность мочевого пузыря связана с нарушением функционирования нейронов, вовлеченных в регуляцию гладких мышц и уротелия, но точный механизм развития дисфункции мочевого пузыря пока не ясен. Тем не менее, вероятной причиной может быть каналопатия BK_{Ca} каналов в гладких мышцах пузыря.

Цель исследования – сравнить характеристику калиевого тока в гладкомышечных клетках здоровых крыс и крыс с моделью гиперактивного мочевого пузыря, а также выяснить роль BK_{Ca} каналов в функционировании мочевого пузыря и предложить фармакологическую коррекцию модулятором этих каналов липосомальным кверцетином.

С помощью метода регистрации трансмембранных токов «пэтч клемп» показано существенное уменьшение плотности калиевого тока в гладкомышечных клетках у крыс с гиперактивным мочевым пузырем от $(175,9 \pm 6,7)$ пА/пФ в контроле до $(64,9 \pm 12,1)$ пА/пФ на модели. Блокатор BK_{Ca} каналов паксилін уменьшал калиевый ток примерно вдвое, что указывает на значительную функциональную экспрессию этих каналов и их важную роль в регуляции сократительной активности мочевого пузыря. Липосомальный кверцетин – эффективный активатор BK_{Ca} каналов, увеличивал плотность калиевого тока в гладкомышечных клетках мочевого пузыря модельных крыс от $(34,8 \pm 0,8)$ пА/пФ до $(54,2 \pm 2,5)$ пА/пФ.

Таким образом, гиперактивность мочевого пузыря связана с каналопатией калиевых каналов и, в частности, BK_{Ca} каналов, а их угнетенная функция может быть частично восстановлена с помощью липосомального кверцетина.

Ключевые слова: ионные каналы, BK_{Ca} каналы, гладкие мышцы мочевого пузыря, гиперактивность мочевого пузыря, липосомальный кверцетин

O. Iatsyna, M. Melnyk, A. Parshikov, F. Kostev, Yu. Furmanov, A. Soloviev Liposomal quercetin normalizes potassium conductivity in isolated smooth muscle cells of rat's overactive bladder

Overactive bladder disease is characterized with nocturia, frequency and urgency of urination, often with urinary incontinence that worsening the comfort of patients life. Nowadays it is known that overactive bladder associated with a malfunction of neurons, smooth muscle and urothelium, but the mechanism of this dysfunction remains unclear. However, it probably might be due to BK_{Ca} channelopathy in bladder smooth muscle.

The aim of study was to compare the characteristics of potassium current in smooth muscle cells of healthy rats and rats with an overactive bladder model, to clarify the role of BK_{Ca} channels in the bladder and to propose the pharmacological correction of these channels by liposomal quercetin.

Using the method of patch clamp it was shown a significant decreasing of the potassium current density in smooth muscle cells of the rats with overactive bladder, from $(175,9 \pm 6,7)$ pA/pF in control to $(64,9 \pm 12,1)$ pA/pF in the model. Selective blocker of BK_{Ca} channels paxilline reduced potassium current about half, indicating significant functional expression of these channels and their important role in the regulation of bladder contractile activity. An perspective activator of BK_{Ca} channels, liposomal quercetin, increased current density in model rats from $(34,8 \pm 0,8)$ pA/pF to $(54,2 \pm 2,5)$ pA/pF.

Thus, overactive bladder disease is associated with channelopathy of potassium channels, particularly with BK_{Ca} channels and their suppressed function can be partially restored by liposomal quercetin.

Key words: ion channels, BK_{Ca} channels, smooth muscle of the bladder, overactive bladder, liposomal quercetin

Надійшла: 29 вересня 2016 р.

Контактна особа: Яцына Олександр Іванович, старший науковий співробітник, ДУ «Інститут урології НАМН України», буд. 9-А, вул. Ю. Коцюбинського, м. Київ, 04053. Тел.: + 38 0 67 698 55 11. Електронна пошта: yatsyna@gmail.com

А. В. Демченко¹, І. Ф. Бєленічев¹, В. І. Боброва²

Фармакологічна корекція стану системи глутатіону крові хворих на хронічну ішемію мозку

¹Запорізький державний медичний університет²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, глутатіон, глутатіонзалежні ферменти, цитиколін (цераксон)

Сьогодні одним з найперспективніших методів лікування хронічної ішемії мозку (ХІМ) є нейропротективна терапія, яка спрямована на метаболічний захист нейрону. Впровадження в практику нових класів фармакологічних засобів, які здатні вплинути на різні ланки патогенезу та оптимізувати церебральний метаболізм, дозволить призупинити прогресування цереброваскулярного захворювання [1]. Тому особливо актуальним є застосування нейропротекторів, які поєднують в собі антиоксидантні, протиішемічні та ноотропні властивості [1].

У цьому напрямі є важливим вивчення стану антиоксидантної системи крові, у функціонуванні якої провідну роль відіграють низькомолекулярні та високомолекулярні тіолові сполуки. Тіолові сполуки – це молекули, які мають в своєму складі SH-групи та широко представлені в клітині у вигляді трипептиду глутатіону й численних білків [2]. Система глутатіону відіграє важливу роль у життєдіяльності клітин та організму в цілому, забезпечуючи толерантність нейронів до ішемії [2, 3], та представлена відновленим глутатіоном (ВГ) і ферментами його метаболізму: глутатіонтрансферазою (ГТ), глутатіонредуктазою (ГР) та глутатіонпероксидазою (ГПО). Глутатіон є ключовим внутрішньоклітинним антиоксидантом [3]. За умов ішемії та інгібування глутатіон-залежних ферментів відбувається окиснювальна модифікація низькомолекулярних тіолів з утворенням гомоцистеїну й, як наслідок, порушення транспорту оксиду азоту та утворення його цитотоксичних дериватів, які

ще більше посилюють окиснення тіолів. Наявність у нейроні активної тіолової антиоксидантної системи, здатної регулювати транспорт оксиду азоту, забезпечує стійкість клітини до нітрозуючого стресу як раннього нейродеструктивного механізму за умов ішемії [4]. Відомо, що саме зміни з боку тіолової ланки антиоксидантної системи, які проявляються зниженням відновлених та підвищенням окиснених форм, є одними з ранніх ознак ішемії мозку [5].

Таким чином, перспективним завданням сучасної фармакології є розробка методів терапевтичної корекції порушень антиоксидантного статусу при ХІМ з урахуванням метаболізму глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи. Серед сучасних нейропротекторів виділяють препарат, що активує холінергічну трансмісію – цитиколін. Цитиколін (цераксон) – цитидин-5'-дифосфохолін – складна органічна молекула, яка є проміжним продуктом біосинтезу клітинних мембран і попередником холіну [6, 7]. Фосфоліпіди – важливі структурні складові клітини всіх живих організмів. Підтримка безперервного синтезу фосфоліпідів з високою швидкістю забезпечує збереження та швидку репарацію клітинних мембран [8]. Крім цього, цитиколін має виражений нейрорепаративний ефект, стимулюючи процеси нейро- й ангиогенезу [9]. Препарат не тільки відновлює пошкоджені нейрональні мембрани, але також є джерелом холіну для синтезу ацетилхоліну – нейромедіатора, відповідального за навчання, пам'ять та інші функції нервової системи.

У доклінічних дослідженнях показано ефективність цитиколіну в гальмуванні основних механізмів вторин-

ного ураження головного мозку в разі ХІМ-оксидативного та нітрузуючого стресів [10, 11], що дає змогу забезпечити стійкість мозкової тканини до церебральної ішемії. Так, за результатами експериментального дослідження призначення цитиколіну (цераксону) упродовж 21 доби білим щурам з модельованою ХІМ призвело до підвищення активності ферментів глутатиового ланцюга тіол-дисульфідної системи – ГР, ГПО та ГТ, а також до підвищення кількості SH-груп і відновленого глутатіону [10]. За даними інших авторів, призначення цитиколіну після транзиторної церебральної ішемії монгольським піщанкам призвело до значимого підвищення загального глутатіону та активності ГР [12]. У наукових роботах відмічено здатність цераксону покращувати процес запам'ятовування в експериментальних тварин як з модельованою ХІМ [10], так і з гострим порушенням мозкового кровообігу [11, 13]. Крім того, експериментальними дослідженнями на моделях ішемічного та геморагічного інсультів доведено, що цитиколін покращує неврологічні функції після інсульту та зменшує обсяг вогнища ураження [13–19]. У багатьох клінічних дослідженнях показана ефективність цитиколіну щодо позитивного впливу препарату на стан когнітивних функцій у хворих з гострими та хронічними формами порушення мозкового кровообігу [19–24], а також щодо зменшення вираженості неврологічного дефіциту та вогнища ураження (за даними методів нейровізуалізації) після мозкового інсульту [19]. Але в доступній нам літературі не знайдено даних щодо впливу цитиколіну на стан антиоксидантної системи глутатіону в хворих на ХІМ, за винятком результатів дослідження С. М. Віничука і співавт., 2009 р. [19] щодо впливу цитиколіну на головний небілковий тіол клітини – відновлений глутатіон у хворих з внутрішньомозковими крововиливами. Саме тому актуальним сьогодні є вивчення антиоксидантних властивостей цитиколіну щодо впливу його на стан системи глутатіону крові у хворих на ХІМ.

Мета дослідження – вивчення впливу цитиколіну на стан системи глутатіону крові в хворих на ХІМ.

Матеріали та методи. Обстежено 60 пацієнтів з ХІМ (36 жінок і 24 чоловіки) у віці від 40 до 73 років (середній вік – $(55,08 \pm 7,13)$ років) і 50 клінічно здорових осіб (28 жінок та 22 чоловіки) без ознак цереброваскулярного захворювання (середній вік – $(53,14 \pm 9,17)$ років). Етіологічними чинниками ХІМ були атеросклероз церебральних судин та його поєднання з артеріальною гіпертензією. Діагноз формували відповідно до класифікації судинних уражень головного мозку МКХ-X та підтверджували даними інструментального та лабораторного обстеження (КТ/МРТ головного мозку, дуплексне сканування брахіоцефальних судин, обстеження очного дна, ліпідний профіль, коагулограма). Дослідження було затверджене локальною комісією з питань біомедичної етики (протокол від 16 грудня 2013 р. № 10) і проведене відповідно до Етичного Кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Хельсінська декларація), а його учасники були ознайомлені з протоколом та дали інформовану згоду на участь.

Для проведення лабораторних досліджень забір крові проводили з ліктьової вени з 8.00 до 9.00 год ранку натщесерце після 12-год утримування від їжі. Концентрацію ВГ у плазмі та гемолізаті еритроцитів обстежених осіб основної та контрольної груп визначали флюорометрично в реакції з ортофталевим ангідридом [25]. Уміст SH-груп та активність глутатіонзалежних ферментів: ГТ, ГР і ГПО у плазмі та гемолізаті еритроцитів хворих визначали спектрофотометрично [25]. Активність усіх досліджуваних ферментів у плазмі перераховували на 1 г білка, а в гемолізаті еритроцитів – на 1 г гемоглобіну (Hb).

Хворі на ХІМ залежно від схеми лікування були розділені на 2 групи: основну ($n = 30$) та контрольну ($n = 30$). Групи пацієнтів були порівняні за віком, статтю, освітою, тривалістю захворювання. Пацієнти основної групи на фоні базисної терапії застосовували цитиколін (Цераксон виробництва Фер-

пер Інтернаціональ, С.А., Іспанія) у дозі 1000 мг внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім 2 мл (200 мг) тричі на один день перорально протягом 1 місяця; хворі контрольної групи приймали лікування згідно з клінічним протоколом, але без застосування цити-коліну. Пацієнти основної та контрольної груп були обстежені тричі – на початку лікування (1-й візит), через 10 днів (2-й візит) та через 1 місяць (3-й візит).

Результати дослідження оброблені застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., США, № AXXR712D833214FAN5), а також «Microsoft Excel 2010». Нормальність розподілу показників встановлювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики подано у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу – Me (Q1-Q3) залежно від розподілу ознаки. Попарне порівняння показників двох незв'язаних вибірок проводили за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні, а зв'язаних вибірок – за допомогою непараметричного метода Фрідмана для трьох зв'язаних вибірок (у динаміці лікування) з подальшим

використанням Т-критерія Вілкоксона.

Відмінності вважали значимими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. У результаті проведеного дослідження встановлено достовірне зниження активності ГПО та підвищення активності ГТ та ГР у плазмі крові хворих на ХІМ порівняно з цими показниками в здорових осіб (табл. 1).

Іншими авторами [5, 26] відмічені аналогічні зміни лише за активністю ГТ та ГПО, а активність ГР залишалась майже без змін. Крім того, встановлено достовірне підвищення вмісту ВГ у плазмі хворих на ХІМ, що узгоджується з даними літератури [5, 26].

У гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ (табл. 2) встановлено достовірне підвищення активності ГТ та зниження активності ГПО і концентрації ВГ порівняно з аналогічними показниками у здорових осіб, що також узгоджується з даними літератури [5].

ГТ – це фермент, який виконує антиоксидантну функцію та використовує глутатіон для кон'югації з метаболітами перекисного окиснення [2]. Тому зареєстроване нами підвищення активності ГТ як у плазмі, так і в ери-

Таблиця 1

Показники системи глутатіону в плазмі хворих на хронічну ішемію мозку та здорових осіб

Показник	Хворі на ХІМ (n = 60)	Здорові особи (n = 50)	P
ГТ, мкмоль/(хв · г білка)	1,90 (1,50–2,21)	1,35 (1,10–1,55)	< 0,0001
ГР, мкмоль/(хв · г білка)	0,48 (0,39–0,63)	0,37 (0,31–0,48)	0,001
ГПО, ммоль/(хв · г білка)	2,02 (1,75–2,23)	2,44 (2,10–2,69)	< 0,0001
SH-групи, мкмоль/г білка	19,43 (15,52–22,66)	17,19 (15,74–20,05)	> 0,05
ВГ, мкмоль/л	27,30 (22,25–29,65)	20,65 (18,50–22,30)	< 0,0001

Таблиця 2

Показники системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів хворих на хронічну ішемію мозку та здорових осіб

Показник	Хворі на ХІМ (n = 60)	Здорові особи (n = 50)	P
ГТ, мкмоль/(хв · г Hb)	3,56 (2,17–5,13)	2,36 (1,66–3,59)	< 0,0001
ГР, мкмоль/(хв · г Hb)	1,69 (1,28–2,00)	1,93 (1,54–2,41)	> 0,05
ГПО, ммоль/(хв · г Hb)	16,81 (13,74–20,13)	21,67 (18,21–23,90)	< 0,0001
ВГ, ммоль/л	1,90 (1,70–2,20)	2,50 (2,30–2,70)	< 0,0001

троцитах можна розцінювати як захисну реакцію. Звертає на себе увагу зниження активності ГПО в плазмі та еритроцитах, що свідчить про зниження компенсаторних можливостей глутатіонової антиоксидантної системи за умов ішемії. Вказані процеси протікали на фоні протилежно спрямованих змін вмісту ВГ – зниження в еритроцитах та підвищення його в плазмі крові. Зниження вмісту ВГ в еритроцитах є результатом його активного використання для знешкодження вільних радикалів за умов розгортання реакцій оксидативного стресу в разі ішемії. Зміщення тіол-дисульфідної рівноваги в еритроцитах у бік окиснених компонентів призводить до накопичення окисно пошкоджених макромолекул, у першу чергу, білків і ліпідів у клітині. Наслідком таких біохімічних процесів є окиснення ліпопротеїдів клітинних мембран та порушення їхньої цілісності. Зареєстроване нами зростання вмісту відновленої форми глутатіону в плазмі крові хворих на ХІМ може бути наслідком збільшення проникності мембрани еритроцитів, порушення її структури та виходу еритроцитарного глутатіону в плазму, а також наслідком порушення цілісності нейронів та виходу з них ендogenous глутатіону в кровотік у разі ішемічного ураження мозку [27].

Таким чином, зниження ВГ у еритроцитах є наслідком не лише його використання як ендogenous антиоксиданту, а й виходом у плазму через пошкоджену мембрану. Можна припустити, що ступінь зниження рівня ВГ у еритроцитах та накопичення його в плазмі може бути маркером інтенсивності процесів вільно-радикального окиснення в крові хворих на ХІМ.

У динаміці лікування цитиколіном хворих на ХІМ (через 10 днів) достовірно підвищилися активності ГР і ГПО у плазмі крові (табл. 3) та знизилась активність ГТ і вміст SH-груп, ВГ. Достовірні зміни щодо підвищення активностей ГР і ГПО та зниження вмісту SH-груп і ВГ спостерігали й протягом наступного місяця перорального прийому цитиколіну.

Позитивний лікувальний вплив цитиколіну на зміни показників системи глутатіону встановлено також і в гемолізаті еритроцитів у хворих на ХІМ (табл. 4). Так, виявлено достовірне зниження активності ГТ та достовірне підвищення активностей ГР, ГПО і вмісту ВГ. Більш виражені позитивні зміни досліджуваних показників спостерігали після парентерального введення препарату.

Після лікування цитиколіном встановлено збільшення вмісту ВГ у гемолізаті еритроцитів, що свідчить про обмеження реакцій оксидативного стресу та призводить до стабілізації й цілісності мембран клітини з попередженням виходу ВГ у плазму, що й підтверджено результатами проведеного дослідження (зниження вмісту ВГ у плазмі крові після лікування). Зміни концентрації ВГ та активності глутатіонзалежних ферментів у плазмі та гемолізаті еритроцитів мали різне спрямування, що підтверджує заключення про існування в крові двох різних систем глутатіону – в еритроцитах та плазмі [2].

Відомо, що глутатіон є не тільки донором тіолових сполук і кофактором деяких антиоксидантних ферментних систем, а й відіграє ключову роль у відновленні функції клітин після оксидативного стресу [2]. Тому, за нашими даними, підвищення активності функціонування системи глутатіону в результаті лікування хворих на ХІМ цитиколіном (цераксоном), а також пов'язаних з його обміном активностей глутатіонзалежних антиоксидантних ферментів (ГПО і ГР), відіграють ключову роль в обмеженні реакцій оксидативного стресу та покращанні редокс-регуляції, що сприяє захисту головного мозку від активних форм кисню та продуктів пероксидації внаслідок ішемії [1, 27].

При лікуванні цитиколіном (цераксоном) у хворих на ХІМ не було зареєстровано побічних ефектів або небажаних явищ.

Таким чином, курсове застосування цитиколіну значно вплинуло на стан системи глутатіону як у плазмі хворих, так і в гемолізаті еритроцитів. Позитивні зміни в активності глутатіон-

Показники системи глутаміону в плазмі крові у хворих на хронічну ішемію мозку в процесі лікування

Показник	1-й візит	2-й візит	3-й візит	P	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Основна група (n = 30)							
ГТ, мкмоль/ (хв • г білка)	1,88 (1,47–2,27)	1,43 (1,14–1,94)	1,50 (0,99–2,25)	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ГР, мкмоль/ (хв • г білка)	0,52 (0,36–0,62)	0,68 (0,54–0,90)	0,74 (0,65–0,88)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,05
ГПО, ммоль/ (хв • г білка)	2,02 (1,73–2,18)	2,27 (1,99–2,44)	2,31 (2,19–2,42)	< 0,0001	< 0,001	< 0,001	< 0,05
SH-групи, мкмоль/ г білка	19,81 (16,15–23,17)	17,96 (16,16–20,12)	17,18 (16,30–17,62)	> 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05
ВГ, мкмоль/л	27,45 (23,40–30,70)	24,30 (22,60–27,30)	22,75 (21,80–25,40)	< 0,0001	> 0,05	< 0,01	< 0,0001
Контрольна група (n=30)							
ГТ, мкмоль/ (хв • г білка)	1,94 (1,68–2,19)	1,79 (1,45–2,11)	1,74 (1,61–2,02)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ГР, мкмоль/ (хв • г білка)	0,48 (0,40–0,65)	0,65 (0,41–0,77)	0,56 (0,44–0,66)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ГПО, ммоль/ (хв • г білка)	2,03 (1,76–2,28)	2,19 (1,88–2,39)	2,10 (1,93–2,31)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
SH-групи, мкмоль/ г білка	19,05 (14,77–22,61)	20,69 (18,73–23,27)	20,17 (17,36–23,20)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ВГ, мкмоль/л	26,05 (21,50–29,40)	24,60 (21,70–26,70)	23,45 (21,50–27,40)	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітка. Тут і в табл. 4: p – вірогідність відмінностей за Фрідманом; p₁₋₂ – вірогідність відмінностей за Вількосоном (1-й – 2-й візити); p₁₋₃ – вірогідність відмінностей за Вількосоном (1-й – 3-й візити); p₂₋₃ – вірогідність відмінностей за Вількосоном (2-й – 3-й візити).

Показники системи глутаміону в гемолізаті еритроцитів у хворих на хронічну ішемію мозку в процесі лікування

Показник	1-й візит	2-й візит	3-й візит	P	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Основна група (n = 30)							
ГТ, мкмоль/ (хв • г Нв)	3,86 (2,82–4,90)	2,98 (2,18–3,51)	2,64 (1,95–3,13)	< 0,001	< 0,001	< 0,01	> 0,05
ГР, мкмоль/ (хв • г Нв)	1,74 (1,55–2,17)	2,15 (1,97–2,46)	2,28 (1,96–2,42)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05
ГПО, ммоль/ (хв • г Нв)	16,36 (14,62–18,74)	20,12 (17,39–23,07)	23,25 (19,39–26,31)	< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,05
ВГ, ммоль/л	1,90 (1,80–2,20)	2,15 (1,90–2,30)	2,25 (2,10–2,40)	< 0,001	< 0,05	< 0,01	< 0,001
Контрольна група (n=30)							
ГТ, мкмоль/ (хв • г Нв)	3,38 (2,49–5,34)	3,18 (2,29–4,25)	3,22 (2,26–4,37)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ГР, мкмоль/ (хв • г Нв)	1,77 (1,68–1,96)	1,97 (1,55–2,28)	1,87 (1,61–2,53)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ГПО, ммоль/ (хв • г Нв)	17,11 (14,94–20,13)	18,61 (14,35–22,06)	18,35 (15,82–22,09)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ВГ, ммоль/л	1,90 (1,70–2,10)	2,00 (1,90–2,20)	2,00 (1,80–2,20)	0,02	> 0,05	> 0,05	> 0,05

залежних ферментів та рівня ВГ у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів спостерігали як після парентерального, так і перорального прийому препарату.

Висновки

1. У результаті проведеного дослідження встановлено достовірне зниження активності ГПО та підвищення активностей ГТ і ГР у плазмі крові хворих на ХІМ. Також виявлено достовірне підвищення активності ГТ, зниження активності ГПО та концентрації ВГ у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ порівняно з аналогічними показниками у здорових осіб.

2. У динаміці лікування цитиколіном хворих на ХІМ достовірно підвищились активності ГР і ГПО в плазмі крові та знизилась активність ГТ і вміст SH-груп, ВГ.

3. Після лікування цитиколіном виявлено достовірне зниження активності ГТ та підвищення активності ГР, ГПО і вмісту ВГ у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ.

4. Результати проведеного дослідження свідчать про патогенетично обґрунтоване застосування цитиколіну в хворих на ХІМ у зв'язку з його позитивним впливом на стан антиоксидантної системи – системи глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, спрямованих на гальмування основних механізмів оксидативного стресу.

1. Нейропротекция и нейропластичность / [И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Е. А. Нагорная и др.]. – Киев : Логос, 2015. – 512 с.
2. Кулинский В. И. Глутатион ядра клетки и его функции / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56, Вып. 6. – С. 657–662.
3. Glutathione metabolism during aging and in Alzheimer disease / H. Liu, H. Wang, S. Shenvi [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2004. – V. 1019. – P. 346–349.
4. Dhar-Masareño M. Hypoxia-reoxygenation induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells are inhibited by vitamin C / M. Dhar-Masareño, J. M. Carcamo, D. W. Golde // Free Radic Biol Med. – 2005. – № 38. – P. 1311–1322.
5. Верлан Н. В. Фармакологическая коррекция мексидолом свободно-радикальных процессов у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Н. В. Верлан, Т. В. Бараховская, Л. С. Колесниченко // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – № 12. – С. 11–14.
6. Шавловская О. А. Цитиколін – новые терапевтические возможности / О. А. Шавловская // Лечащий врач. – 2014. – № 10.
7. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues / P. Grieb // CNS Drugs. – 2014. – V. 28, № 3. – P. 185–193.
8. Ключников С. А. Нейропротективные и нейрорепаративные эффекты цитиколина: обзор экспериментальных и клинических исследований / С. А. Ключников // Нервные болезни. – 2012. – № 3. – С. 13–20.
9. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1 / J. Krupinski, M. Abudawood, S. Matou-Nasri [et al.] // Vasc. Cell. – 2012. – V. 4, № 20. – doi: 10.1186/2045-824X-4-20.
10. Демченко А. В. Стан глутатіонового ланцюга тиол-дисульфідної системи мозку білих щурів після корекції цераксоном модельованої хронічної ішемії / А. В. Демченко, І. Ф. Беленичев // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 3 (44). – С. 28–34.
11. Álvarez-Sabín J. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke / J. Álvarez-Sabín, G. C. Román // Brain Sci. – 2013. – V. 3. – P. 1395–1414.
12. Adibhatla R. M. Effect of citicoline on phospholipids and glutathione levels in transient cerebral ischemia / R. M. Adibhatla, J. F. Hatcher, R. J. Dempsey // Stroke. – 2001. – № 32. – P. 2376–2381.
13. Saver J. L. Citicoline: Update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepaer / J. L. Saver // Rev. in neurology disease. – 2008. – V. 5, № 4. – P. 167–177.
14. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke / M. Alonso de Lecinana, M. Gutierrez, J. M. Roda [et al.] // J. Neurol Sci. – 2006. – № 247. – P. 121–129.
15. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial / A. Bustamante, D. Giralt, L. Garcia-Bonilla [et al.] // J. Neurochem. – 2012. – № 123. – P. 217–225.
16. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of ischemic stroke / A. M. de Lecinana, M. Gutierrez, J. M. Roda [et al.] // J. Neurol Sci. 2006. – № 247 (2). – P. 121–129.
17. Secades J. J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update / J. J. Secades // Revista de Neurología. – 2011. – V. 52, Suppl. 2. – 63 p.

18. Neuroprotective effects of citidine-5-diphosphocholine on impaired spatial memory in a rat model of cerebrovascular dementia / K. Takasaki, K. Uchida, R. Fujikawa [et al.] // J. Pharmacol Sci. – 2011. – № 116. – P. 232–237.
19. Внутримозговое кровоизлияние и геморрагическая трансформация ишемического инсульта: обнадеживающие результаты лечения / С. М. Виничук, А. А. Волосовец, Л. Н. Трепет [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 6 (28). – С. 40 – 51.
20. Зозуля І. С. Нейропротекторна терапія Цераксоном у гострому періоді ішемічного інсульту / І. С. Зозуля // Український медичний часопис. – 2008. – № 5 (1). – С. 47–50.
21. Левин О. С. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений / О. С. Левин, М. А. Дударова, Н. И. Усольцева // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 5–12.
22. Опыт применения препарата «Цераксон» у пациентов с хронической ишемией головного мозга / Е. А. Салина, Е. Б. Кузнецова, Е. И. Шоломова, И. И. Шоломов // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). – 2014. – Т. 4, № 2. – С. 119.
23. Gareri P. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives / P. Gareri, A. Castagna, A. M. Cotroneo // Clin Interv Aging. – 2015. – № 10. – P. 1421–1429.
24. Клінічна ефективність цераксону у хворих на хронічну церебральну ішемію / А. В. Демченко, А. В. Ревенько, А. О. Волік, С. В. Яркова // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 7 (37). – С. 29–34.
25. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных лекарственных средств первичной и вторичной нейропротекции. Методические рекомендации / [И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Е. А. Нагорная и др.]. – Киев : ООО «Издательство «Юстон», 2016. – 82 с.
26. Система глутатиона и ее коррекция у больных хронической ишемией мозга и сахарным диабетом второго типа легкой и средней степени тяжести / Е. Х. Лемешко, Л. С. Колесниченко, Н. В. Верлан [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С. 72–74.
27. Система эритроцитов и плазмы крови при инсультах и дисциркуляторной энцефалопатии / Л. С. Колесниченко, В. И. Кулинский, В. В. Шпрах [и др.] // Биомедицинская химия. – 2007. – Т. 53, Вып. 4. – С. 454–460.

А. В. Демченко, І. Ф. Беленічев, В. І. Боброва

Фармакологічна корекція стану системи глутатіону крові хворих на хронічну ішемію мозку

Мета дослідження – вивчення впливу цитиколіну на стан системи глутатіону крові у хворих на хронічну ішемію мозку (ХІМ).

Обстежено 60 пацієнтів на ХІМ (36 жінок та 24 чоловіки) у віці від 40 до 73 років (середній вік – (55,08 ± 7,13) років) і 50 клінічно здорових осіб (28 жінок та 22 чоловіки) без ознак цереброваскулярного захворювання (середній вік – (53,14 ± 9,17) років). Концентрацію відновленого глутатіону (ВГ) у плазмі та гемолізаті еритроцитів обстежених осіб визначали флюориметрично. Уміст SH-груп та активність глутатіонзалежних ферментів: (глутатіонтрансферази (ГТ), глутатіонредуктази (ГР) і глутатіонпероксидази (ГПО) у плазмі та гемолізаті еритроцитів хворих визначали спектрофотометрично. Активність усіх досліджуваних ферментів у плазмі перераховували на 1 г білка, а в гемолізаті еритроцитів – на 1 г гемоглобіну.

Хворі на ХІМ залежно від схеми лікування були розподілені на 2 групи: основну (n = 30) та контрольну (n = 30). Пацієнти основної групи на фоні базисної терапії застосовували цитиколін (цераксон) у дозі 1000 мг внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім 2 мл (200 мг) тричі на день перорально протягом 1 міс.; хворі контрольної групи приймали лікування згідно з клінічним протоколом, але без застосування цитиколіну. Пацієнти основної та контрольної груп були обстежені тричі – на початку лікування, через 10 днів та через 1 міс.

У динаміці лікування цитиколіном (через 10 днів), у плазмі крові хворих на ХІМ достовірно підвищились активності ГР і ГПО та знизилась активності ГТ і вміст SH-груп, ВГ. Достовірні зміни активності ГР і ГПО та вмісту SH-груп, ВГ спостерігались і протягом наступного місяця перорального прийому цитиколіну. Позитивний лікувальний вплив цитиколіну на зміни показників системи глутатіону крові встановлені також і в гемолізаті еритроцитів у хворих на ХІМ. Так, виявлено достовірне зниження активностей ГТ та достовірне підвищення активностей ГР і ГПО, умісту ВГ. Більш виражені зміни досліджуваних показників спостерігали після парентерального введення препарату.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, глутатіон, глутатіонзалежні ферменти, цитиколін (цераксон)

А. В. Демченко, І. Ф. Беленічев, В. І. Боброва

Фармакологическая коррекция состояния системы глутатиона крови у больных с хронической ишемией мозга

Цель исследования – изучение влияния цитиколина на состояние системы глутатиона крови у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ).

Обследовано 60 пациентов с ХИМ (36 женщин и 24 мужчины) в возрасте от 40 до 73 лет (средний возраст – $(55,08 \pm 7,13)$ лет) и 50 клинически здоровых людей (28 женщин и 22 мужчины) без признаков цереброваскулярного заболевания (средний возраст – $(53,14 \pm 9,17)$ лет). Концентрацию восстановленного глутатиона (ВГ) в плазме и гемолизате эритроцитов обследованных лиц определяли флуорометрически. Содержание SH-групп и активность глутатионзависимых ферментов: (глутатион-трансферазы (ГТ), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) в плазме и гемолизате эритроцитов больных определяли спектрофотометрически. Активность всех исследуемых ферментов в плазме пересчитывали на 1 г белка, а в гемолизате эритроцитов – на 1 г гемоглобина.

Больные с ХИМ в зависимости от схемы лечения были разделены на 2 группы: основную ($n = 30$) и контрольную ($n = 30$). Пациенты основной группы на фоне базисной терапии принимали цитиколин (цераксон) в дозе 1000 мг внутривенно в течение 10 дней, затем по 2 мл (200 мг) перорально трижды в день в течение 1 мес.; больные контрольной группы принимали лечение согласно клиническому протоколу, но без использования цитиколина. Пациенты основной и контрольной групп были обследованы трижды – в начале лечения, через 10 дней и через 1 мес.

В динамике лечения цитиколином (через 10 дней), в плазме крови больных с ХИМ достоверно увеличились активности ГР и ГПО и снизились активность ГТ и содержание SH-групп, ВГ. Достоверные изменения активности ГР, ГПО и содержания SH-групп, ВГ наблюдались и в течение следующего месяца перорального приема цитиколина. Позитивное влияние цитиколина на изменение показателей системы глутатиона установлены также и в гемолизате эритроцитов у больных с ХИМ. Так, выявлено достоверное снижение активности ГТ и достоверное повышение активностей ГР и ГПО, содержания ВГ. Более выраженные изменения исследуемых показателей наблюдались после парентерального введения препарата.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, глутатион, глутатионзависимые ферменты, цераксон (цитиколин)

A. V. Demchenko, I. F. Belenichev, V. I. Bobrova
Pharmacological correction of glutathione system state in the patients with chronic cerebral ischemia

The purpose of investigation is to study citicolinum's effect on glutathione system state in the patients with chronic cerebral ischemia (CCI).

It was examined 60 patients with CCI (36 women and 24 men) at the ages from 40 to 73 years (average age – $(55,08 \pm 7,13)$ years) and 50 healthy people (28 women and 22 men) without any signs of cerebrovascular disease (average age – $(53,14 \pm 9,17)$ years). The concentration of reduced glutathione (RG) in plasma and hemolysate of red blood cells of investigated patients of main and control group were determined fluorometrically. The content of SH-groups and activity of glutathione-dependent enzymes (glutathione transferase (GT), glutathione reductase (GR) and glutathione peroxidase (GPO)) in plasma and hemolysate of red blood cells of patients were determined spectrophotometrically. The activity of all investigated enzymes in the plasma was transferred per gram of protein, and in hemolysate of erythrocytes – per gram of hemoglobin (Hb).

Patients, depending on treatment regimen, were divided into 2 groups: main group ($n = 30$) and control group ($n = 30$). Patients of main group on the background of basic therapy used citicolinum (ceraxon) in a dose 1000 mg intravenously during 10 days, after that they used 2 ml (200mg) of ceraxon three times per day during 1 month; patients of control group received treatment under a clinical protocol, but without the use of ceraxon. The patients of main and control group were investigated three times – at the beginning of treatment, after 10 days and after 1 month of treatment.

After ceraxon treatment (during 10 days) in plasma of patients with CCI activity of GR and GPO have been increased significantly and activity of GT, content of SH-groups and RG have been decreased. Significant changes in GR and GPO activity, SH-groups and RG contents were observed during the next month of oral citicolinum usage. Positive influence of citicolinum on the changes of glutathione system state is also established in hemolysate of red blood cells in the patients with CCI. Thus, it has been revealed a significant decrease of GT activity and significant increase of GR, GPO activity and content of RG. The most evident changes of the investigated parameters were observed after parenteral injections of citicolinum.

Keywords: chronic cerebral ischemia, glutathione, glutathione-dependent enzymes, citicolinum (ceraxon)

Надійшла: 28 серпня 2016 р.

Контактна особа: Демченко Аліна Вікторівна, кандидат медичних наук, Університетська клініка, Запорізький державний медичний університет, буд. 83, вул. Академіка Амосова, м. Запоріжжя, 69063. Тел.: + 38 0 98 258 99 63. Електронна пошта: alina.dem@mail.ru

О. В. Макаренко, М. М. Карімова

Основні аспекти фармакотерапії захворювань гастродуоденальної зони в дітей

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро

Ключові слова: фармакотерапія, гастродуоденіт, *Helicobacter pylori*, ерадикація

Патологія системи травлення в дітей займає друге місце в структурі захворювань дитячого віку [1]. Серед захворювань гастродуоденальної зони в дітей лідируючу позицію займає поверхневий неерозивний гастродуоденіт. Однак останнім часом стрімко «піднімають голову» і виразкові ураження, що є однією з важливих медико-соціальних проблем [1, 2].

Відомо, що дванадцятипала кишка – «гіпофіз» шлунково-кишкового тракту, завдяки гормонам якої відбувається регуляція секреторної та евакуаторної функції всіх відділів шлунково-кишкового тракту. Найпоширенішими патологічними станами травної системи є функціональна диспепсія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гастрит, гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки. Складність і різноманіття патогенетичних механізмів гастродуоденітів, а також залучення до патологічного процесу інших органів і систем обумовлює призначення одночасно декількох груп препаратів, що іноді має негативну дію.

Для фармацевтичному ринку України характерне постійне розширення асортименту препаратів гастроентерологічного профілю. Нерідко бувають випадки, коли призначені для дорослих пацієнтів препарати автоматично переходять у дитячу гастроентерологію. Раціональне призначення цих препаратів є найважливішим питанням фармакотерапії гастродуоденальної патології в дітей.

Розповсюдженість хронічного гастродуоденіту складає 58–74 % у структурі хвороб шлунка та дванадцятипалої

кишки. У структурі патології органів травлення на долю виразкової хвороби приходиться 1,7–16,0 %. Розповсюдженість виразкової хвороби серед дитячого населення України складає 0,4–4,3 %. Виразкова хвороба шлунка, асоційована з *Helicobacter pylori*, зустрічається в 68–70 % випадків, а виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, асоційована з *Helicobacter pylori*, – 88–98 % випадків [3].

Згідно з даними МОЗ України, поширеність захворювань травної системи останніми роками збільшилася з 85,70 до 133,63 ‰, при чому подібна тенденція характерна для більшості країн світу, у тому числі високорозвинених [1].

Відомо, що збудник *Helicobacter pylori*, відкритий у середині минулого століття австралійськими вченими лауреатами Нобелівської премії Робіном Уорреном і Баррі Маршаллом, дотепер є найпоширенішою персистуючою бактеріальною інфекцією, яка зустрічається в 60 % земної кулі [4]. За даними різних досліджень, інфікованість *Helicobacter pylori* населення коливається в межах 60–70 % [5]. Передбачається подальше зростання захворювань, асоційованих з інфекцією *Helicobacter pylori*, перш за все в країнах, які розвиваються, а саме: Азії та Африці – 80–90%, Південній Америці – 70 %, а також Західній Європі – 30 % [6].

У структурі захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту гастродуоденіт складає 53,1 %, хронічний гастрит – 29,7 %, хронічний дуоденіт – 16,2 % [2, 7, 8]. Невиразковою гастродуоденальною патологією страждають діти всіх вікових груп, але найчастіше захворювання діагностується у віці 10–15 років [7, 9, 10]. Частота даної патології, пов'язаної з інфекцією *Helicobacter pylori*, варіює залежно від

віку дитини й становить у дітей 4–9 років 20 %, 10–14 років – 40 %, старше 15 років – 52–70 % [11].

Класифікація гастродуоденіту і виразкової хвороби шлунка, що базується на МКХ-10, включає [3] (рис. 1):

- етіологічний фактор: інфекційний, токсичний, аліментарний, алергічний;
- топографію: гастрит (антральний, фундальний, пангастрит), дуоденіт (бульбіт, постбульбарний, пандуоденіт), гастродуоденіт;
- ендоскопію: ексудативний, нодулярний, ерозивний, геморагічний, атрофічний, змішаний;
- морфологію: поверхневий, дифузний;
- період захворювання: загострення, неповна клінічна ремісія, повна клінічна ремісія; клініко-ендоскопічна ремісія, морфологічна ремісія;
- характер кислотної продукції шлунка: підвищена, нормальна, знижена.

При складанні плану лікування обов'язково враховується етіологічний фактор: спадковий, аліментарний, гострий або хронічний стрес, інфекції (*H. pylori*, герпес та ін.). Роль спадкової обтяженості особливо велика при виразковій хворобі, яка за даними вчених успадковується за аутосомно-домінантним і аутосомно-рецесивним типом, не зчепленим зі статтю [2, 8, 9].

У клініці гастродуоденальних патологічних станів виділяють больовий, диспепсичний та астено-вегетативний синдроми. Больовий синдром характеризується виникненням болю в епігастрії, натщесерце, вночі, на тлі порушення дієти. Диспепсичний синдром – відрижка, нудота, печія, зміна стула. Астено-вегетативний синдром супроводжується підвищенням тону парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, тобто ваготонією. Зниження артеріального тиску стимулює виділення гормону гастрину, який підсилює виділення шлункового соку, підвищує рівень пепсину й соляної кислоти, які є агресивними чинниками для слизової оболонки шлунка. Астено-вегетативний синдром превалює в дітей пубертатного періоду [2, 5, 8, 9, 12].

Для постановки діагнозу вирішальну роль відіграють додаткові методи дослі-

дження: лабораторні, інструментальні, морфологічні, імунологічні.

Мета дослідження – визначення основних фармакотерапевтичних підходів щодо лікування гастропатологій у дітей та аналіз особливостей механізму дії та використання лікарських засобів у дитячому віці.

Лікування проводиться відповідно до уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення (наказ МОЗ України від 29.01.2013 №59) [3], які враховують патогенетичну та клініко-ендоскопічну картину захворювання. На ефективність лікування впливають правильно призначений режим в умовах стаціонару, дієта, емоційний стан дитини. Хворим призначається напівпостільний режим, обмежуються фізичні навантаження, так як вони посилюють больовий синдром, сприяють дуоденогастральному рефлюксу. Не менш важливим фактором є призначення дієти. При гастритах і гастродуоденітах за Певзнером рекомендовано стіл № 5, а при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки – стіл № 1. Фармакотерапія захворювань гастродуоденальної зони передбачає застосування антацидів, антисекреторних та антибактеріальних засобів, а також препаратів для відновлення захисної функції слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки [2, 9].

Найважливішим завданням лікування захворювань гастродуоденальної зони є зниження подразнюючої дії шлункового соку за допомогою антацидів і антисекреторних засобів [2, 3]. Антациди нейтралізують соляну кислоту, здійснюють обволікаючу та адсорбуючу дію, знімають спазм ворота, збільшують швидкість спорожнення шлунка і таким чином зменшують больовий синдром (рис. 2).

Антациди мають кислотонейтралізуючий ефект, тому їх призначають при підвищеній кислотності шлункового соку. Слід відзначити, що антациди не протипоказані при нормальній або зниженій кислотності шлункового соку, але в таких випадках слід знизити їхню дозу [7–9]. До препаратів, які містять алюміній, належить фосфалю-

КЛАСИФІКАЦІЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Локалізація: шлунок, дванадцятипала кишка
(бульбарно чи постбульбарно)

Клінічна фаза: загострення, початок ремісії,
ремісія

Форми важкості: легка, середня, важка

Ускладнення: кровотеча, перфорація,
пенітрація, стеноз та перивісцит

Рис. 1. Класифікація виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки у дітей
(Баранов О. О., 1996 р.) [3]

гель (колоїдний фосфат алюмінію). Перевагою фосфалюгелю є те, що його кислотонейтралізуюча здатність залежить від рівня кислотності: чим вища кислотність, тим активніша дія цього препарату. Препарат не викликає залуження шлункового соку, не обмежує ферментативні процеси й не порушує фізіологічні умови процесу травлення. Тривалий прийом препарату не впливає на метаболізм фосфору. Проте слід пам'ятати, що при тривалому застосуванні препаратів алюмінію можливе його накопичення в тканинах головного мозку, що може призвести до погіршення пам'яті. Дітям старше 6 років призначають препарати алюмінію при рефлюкс-езофагіті та гастроудоденітах по 1–2 пакетики 2–3 рази на один день відразу після прийому їжі та перед

сном для зниження агресивних властивостей шлункового соку в нічний час [2, 13].

Привернув увагу лікарів антацидний препарат з низьким вмістом алюмінію та магнію – тальцид (гідротальцит). Особливість механізму дії цього препарату полягає в поступовому вивільненні іонів алюмінію та магнію залежно від рН шлункового соку, що забезпечує швидку та тривалу нейтралізацію соляної кислоти з підтриманням рН, близьким до нормального рівня. Форма випуску препарату: жувальні таблетки по 500 мг. Дітям у віці 6–12 років препарат призначається в дозі 250 мг 3 рази на одну добу. Не рекомендується приймати цей препарат одночасно з вживанням кислотовмісних напоїв, зокрема соків [9, 13].

АНТАЦИДИ

АНТАЦИДИ, ЩО ВСМОКТУЮТЬСЯ

- ♦ Гідрокарбонат натрію;
- ♦ Ренні: кальцій, магній карбонат

АНТАЦИДИ, ЩО НЕ ВСМОКТУЮТЬСЯ

- ♦ Алюмінія фосфат (Фосфалюгель);
- ♦ Алюмінієво-магнієва комбінація (Альмагель, Маалокс);
- ♦ Алюмінієво-магнієва комбінація з додаванням бензокаїну (Альмагель А);
- ♦ Алюмінієво-магнієва комбінація з додаванням симетикону, з метою запобігання метеоризму (Альмагель Нео, Релцер);
- ♦ Комбінації сполук алюмінію, магнію та кальцію (Тальцид, Гастал)

Рис. 2. Види антацидних засобів

При призначенні антацидних препаратів також необхідно брати до уваги супутні симптоми хворого. Так, у разі наявності у хворого діареї призначають засоби, що містять у своєму складі алюміній (алмагель, фосфалюгель, тальцид), а в разі закрепи – застосовують препарати, що містять магній (гастал).

Антисекреторні препарати поділяються на 3 групи:

- М-холінолітики;
- блокатори H_2 -рецепторів гістаміну;
- блокатори H^+/K^+ -АТФази.

До М-холінолітиків відносяться: атропін, папаверин, метацин та інші. Дані препарати блокують M_1 і M_2 -холінорецептори, зменшуючи вироблення соляної кислоти [14]. До небажаних реакцій даних препаратів відносять тахікардію, сухість у роті, порушення акомодатії. Тривале застосування М-холінолітиків у педіатричній практиці протипоказано.

До селективних М-холінолітиків відноситься гастроцепін, що гальмує секрецію соляної кислоти та пепсину, які найчастіше викликані ваготонією. Гастроцепін знижує рівень секреції шлункового соку на 50 % як базальної, так і стимульованої. Зменшуючи больовий і диспепсичний синдроми, препарат призводить до швидкого загоєння виразкового дефекту, зменшує запальний процес у слизовій оболонці шлунка. Так як цей препарат не пригнічує виділення гастрину після відміни лікування, то нерідко виникає синдром «рикошету». Тому гастроцепін призначається в разі підвищення концентрації соляної кислоти та збільшення обсягу шлункового соку. Даний препарат призначається з 18 років, але є повідомлення щодо використання його в дитячій практиці [14]. У педіатрії переважно призначаються холінолітики, які зменшують рівень секреції соляної кислоти, покращують евакуаторну здатність шлунка, і препарати у вигляді розчинів для дітей раннього віку, до таких препаратів відноситься ріабал. Ріабал може застосовуватися в дітей різного віку. При пероральному прийомі препарат всмоктується зі шлунково-кишкового тракту краще, ніж інші представники цієї групи. Він

має добру біодоступність, швидко виводиться з організму з сечею та жовчю. Ріабал у вигляді сиропу призначається в дозі 1 мг/кг маси тіла [15].

Блокатори H_2 -гістамінорецепторів. Ця група високоефективних препаратів для зниження секреції шлункового соку почала свою триумфальну ходу в 70-ті роки минулого століття й активно застосовувалася для лікування виразкової хвороби шлунка. Першим представником цієї групи був препарат I покоління циметидин. Його застосування призводило до швидкого загоєння виразкових дефектів, але після його відміни мало місце виникнення ранніх рецидивів. Крім цього, нерідко спостерігалися тяжкі ускладнення: лейкопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гломерулонефрит, гепатит [14].

Трохи згодом з'явилися препарати наступних поколінь, до яких відносяться ранітидин (препарат II покоління, призначається в дозі 300 мг на добу), препарат III покоління фамотидин (призначаються по 40 мг на добу). *Блокатори H_2 -гістамінорецепторів обмежено застосовуються в дитячому віці, так як при тривалому використанні виникають небажані реакції аналогічні циметидину.* Крім того, вони пригнічують утворення соляної кислоти аж до ахлоргідрії, знижують захисну функцію шлунка, сприяють приєднанню різних мікроорганізмів у порожнині шлунка, у тому числі *Helicobacter pylori*. Гіпоацидний стан призводить до нітрозуювання амінів з утворенням канцерогенних нітрозосполук. Доведено, що рівень нітрозосполук при низькій кислотності в кілька разів вище, ніж при високій [14, 15].

Інгібітори H^+/K^+ -АТФази. До цієї групи препаратів відносять омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол. Їхній механізм дії полягає в блокуванні ферменту, що входить до складу так званої «протонної помпи», яка бере участь у кінцевій стадії синтезу та екскреції соляної кислоти. Ця група препаратів пригнічує базальну та стимульовану секрецію [13–15].

Найдослідженішим є застосування в педіатричній практиці омепразолу. Фармакокінетика омепразолу в дітей усіх вікових груп при оральному та

внутрішньовенному введенні не відрізняється від фармакокінетики цього засобу в дорослих [9, 10, 16]. Доза 1 мг/кг/добу при пероральному застосуванні підтримує рН вище 4 протягом однієї доби. Спостереження за дітьми, які отримували омепразол з приводу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) протягом 7 років, не виявило ніяких побічних реакцій, лише незначну гіперплазію G-клітин шлунка з помірною гіпергастринемією [8]. Омепразол підвищує рівень гастрину в крові через кілька тижнів від початку лікування, а гіперплазія G-клітин виникає лише через кілька років [8]. Саме тому короткі курси омепразолу можна вважати безпечними для дітей старше 6 міс. Інгібітори протонної помпи застосовуються в наступних терапевтичних дозах: омепразол – 20 мг, лансопразол – 30 мг, пантопразол – 40 мг, рабепразол – 20 мг, езомепразол – 40 мг.

Ідентифікація *Helicobacter pylori* мала надзвичайно високу теоретичну та практичну актуальність, що сприяло в 1987 році створенню європейської групи з вивчення інфекції *Helicobacter pylori*, яка кожні 4–5 років проводила регулярні наради з метою розробки рекомендацій з діагностики та лікування *Helicobacter pylori* (Маастрихтський консенсус) [17]. Усе це сприяло включенню в патогенетичну терапію антибактеріальних препаратів. *Helicobacter pylori* чутливий до ряду антибіотиків пеніцилінового ряду, більшості цефалоспоринів, фторхінолонів, але найбільшу чутливість виявлено до макролідів. Крім того, макроліди не втрачають свою активність у кислому середовищі, у той час як у протимікробних засобів інших груп активність знижується від 10 до 100 разів, тому саме макроліди знайшли широке застосування в клінічній практиці [3, 5, 7–9, 18].

Основу їхньої хімічної структури становить макроциклічне лактонне кільце. Усі вони мають протизапальну та імунomodуючу дію. Механізм дії полягає в гальмуванні синтезу білка в мікробних клітинах при їхньому розмноженні. Найчастіше призначається кларитроміцин, монотерапія яким призводить до знищення *Helicobacter pylori* в 54 %

випадків [17]. Кларитроміцин може викликати порушення смакової чутливості, диспепсичні явища та алергічні реакції [13]. Азитроміцин, що також відноситься до групи макролідів, мало поступається в клінічній ефективності кларитроміцину, рідше викликає побічні ефекти й тому може бути альтернативною кларитроміцину. Азитроміцин рекомендовано призначати з 4 днів лікування протягом 3 днів для досягнення максимального ефекту. Джозаміцин – макролід, стійкий до кислого середовища шлунка, має високий ступінь з'єднання з білками, що дозволяє добре проникати в різні тканини, спричиняє бактеріостатичну дію шляхом з'єднання рибосом бактерій і блокування синтезу білка [13]. До побічних ефектів джозаміцину належать: анорексія, нудота, печія, блювання, діарея, алергічні реакції, порушення функції печінки, що пов'язано з його гепатотоксичною, нефротоксичною та мієлотоксичною дією. Усі перераховані побічні ефекти проходять самостійно та не вимагають відміни препарату.

Амоксицилін – один з високоефективних антибіотиків, що застосовується при лікуванні *Helicobacter pylori*-асоційованих захворювань [3, 8, 9]. Препарат відноситься до групи β-лактамних антибіотиків, підгрупи амінопеніцилінів. При високій кислотності шлункового соку він зберігає високу активність. Завдяки своїй добрій біодоступності препарат не подразнює слизову оболонку шлунка та не викликає діарею. Як амфотерна сполука, амоксицилін при рН 3–6 дещо гірше проникає в тканини, тоді як у слизу, який на 90 % складається з води, проникає добре. Це дозволяє домогтися високої його концентрації в слизовій оболонці шлунка [4, 6, 7].

Сучасні схеми лікування *Helicobacter pylori*-асоційованих інфекцій у дітей згідно з наказом МОЗ України від 29 січня 2013 року № 59 [3] наступні:

I. Однотижнева потрійна терапія з препаратом вісмуту (переважно для дітей до 12 років):

1) Колоїдний субцитрат вісмуту + амоксицилін (рокситроміцин) або кларитроміцин (азитроміцин) + ніфурател (фуразолідон);

2) Колоїдний субцитрат вісмуту + амоксицилін (рокситроміцин) / кларитроміцин (азитроміцин) + фамотидин (ранітидин).

II. Однотижнева потрійна терапія з блокаторами H^+/K^+ -АТФази (переважно дітям після 12 років):

- 1) Омепразол (пантопразол) + амоксицилін (рокситроміцин) або кларитроміцин (азитроміцин) + ніфурател (фуразолідон);
- 2) Омепразол (пантопразол) + амоксицилін (рокситроміцин) / кларитроміцин (азитроміцин) + колоїдний субцитрат вісмуту.

III. Однотижнева квадротерапія (терапія посилення другої ланки, переважно дітям після 12 років):

Колоїдний субцитрат вісмуту + омепразол (пантопразол) + амоксицилін (рокситроміцин) або кларитроміцин (азитроміцин) + ніфурател (фуразолідон).

Усі препарати призначаються 2 рази на один день (вранці та ввечері) протягом 7 днів. Азитроміцин – 1 раз на один день протягом трьох останніх днів тижневого курсу.

Дози препаратів, що використовуються в схемах ерадикаційної терапії проти *Helicobacter pylori*-асоційованих інфекцій у дітей:

- колоїдний субцитрат вісмуту – 4–8 мг/кг на добу (максимум 480 мг на добу);
- амоксицилін – 25 мг/кг (максимум 1 г на добу);
- кларитроміцин – 7,5 мг/кг (максимум 500 мг на добу);
- рокситроміцин – 10 мг/кг (максимум 1 г на добу);
- ніфурател – 15 мг/кг;
- фуразолідон – 10 мг/кг;
- омепразол – 0,5 – 0,8 мг/кг (максимум 40 мг на добу);
- пантопразол – 20 – 40 мг на добу;
- ранітидин – 2 – 8 мг/кг (максимум 300 мг на добу);
- фамотидин – 1 – 2 мг/кг (максимум 40 мг на добу).

Лікування згідно з зазначеним протоколом дозволяє досягти зниження впливу агресивних чинників (зниження секреції соляної кислоти та пепсину, ерадикації *Helicobacter pylori*) і поетапного відновлення моторики шлунково-

кишкового тракту. Наступним важливим завданням є підвищення захисних властивостей слизової оболонки шлунка [2]. Цю роль виконують місцеводіючі засоби – цитопротектори. До даної групи належать місцеводіючі антипепсинові засоби (Сукральфат, Вентер), справжні цитопротектори (синтетичні аналоги простагландинів), антибактеріальні препарати. Цитопротектором називають лікарський засіб, в основі дії якого лежить захист клітин слизової оболонки шлунка від ушкоджуючих агентів, головним чином, завдяки підвищенню продукції захисного слизу та бікарбонатів, а також нормалізації процесів репаративної регенерації [6, 14]. Добре зарекомендував себе в педіатричній практиці цитопротекторний препарат сукральфат (вентер), механізм дії якого полягає в утворенні комплексних сполук з білками тканин в області пошкодженої слизової оболонки. Безпечність і ефективність даного препарату дозволяють широко застосовувати його в дітей з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної області.

Істининні цитопротектори, синтетичні аналоги простагландинів (мізопростол, сайтотек), знижують базальну й стимульовану шлункову секрецію, стимулюють репараційні процеси, однак, можуть викликати диспепсичні явища [14].

Усі перераховані гастродуоденальні захворювання у фазі загострення супроводжуються больовим синдромом. Для його послаблення в програму лікування додають спазмолітичні препарати (но-шпу, ріабал) [15]. Для зняття емоційної напруженості призначають седативні препарати. Ці патологічні стани супроводжуються синдромом порушеного кишкового всмоктування, що проявляється клінікою гіповітамінозу та вимагає включення вітамінних препаратів.

Останніми роками в антихелікобактерну терапію включаються пробіотики [19–22]. Відповідно до визначення ВООЗ (2002 р.) пробіотики – це живі мікроорганізми, які при застосуванні в адекватних кількостях викликають поліпшення здоров'я організму господаря. До пробіотиків відносять багато штамів облигатних біфідобактерій і лактобацил,

а також невластиві людині види, які довели в клінічних дослідженнях свою пробіотичну дію, ефективність і безпеку (наприклад, *Saccharomyces boulardii* – Ентерол®).

Дія пробіотиків – це не просте заселення кишечника, а складний і багатоплановий процес: конкуренція з патогенною мікрофлорою, адгезія до слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та взаємодія з епітеліоцитами, імуномодуючий ефект. Найширше використовуваними в дитячій практиці є Лінекс, Хілак-форте, Біфідумбактерин.

Таким чином, проведений огляд наукових і науково-практичних робіт дозволяє зробити висновок про сучасні напрями фармакотерапії гастродуоденальної патології в дітей та детально висвітлює всі групи препаратів, що застосовуються в цій галузі, вказуючи їхній механізм дії, дози, можливі ускладнення. Встановлено, що провідне місце в фармакотерапії займають програми ерадикації *Helicobacter pylori*, що відповідає уніфікованим клінічним протоколам медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення (наказ МОЗ України від 29 січня 2013 р. № 59).

1. Шадрин О. Г. Педиатрическая гастроэнтерология и нутрициология: проблемы и перспективы / О. Г. Шадрин, О. Ю. Белоусова // Новости медицины и фармации. – 2015. – № 8 (539). – С. 6–7.
2. Белоусов Ю. В. Гастродуоденальная патология у детей: проблемы и перспективы [Электронный ресурс] / Ю. В. Белоусов. – Режим доступа: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/1934>
3. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення». – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130129_0059.html
4. Клінічні особливості перебігу виразкової хвороби в дітей / Т. В. Сорокман, С. В. Сокольник, Н. О. Попелюк, М. Г. Гінгуляк // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 3 (67), ч. 2. – С. 75–78.
5. Клінічно-ендоскопічні прояви виразкової хвороби в дітей залежно від інфікованості *Helicobacter pylori* / Т. В. Сорокман, С. В. Сокольник, М. Г. Гінгуляк, Н. О. Попелюк // Здоровье ребенка. – 2014. – № 3 (54). – С. 39–42.
6. Воробьева А. В. О проблеме лечения хронического гастродуоденита у детей [Электронный ресурс] / А. В. Воробьева. – Режим доступа: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4670.pdf>
7. Белоусов Ю. В. Захворювання органів травлення у дітей (стандарти діагностики та лікування) / Ю. В. Белоусов, О. Ю. Белоусова, Л. Г. Волошина. – Харків : Факт, 2010. – 143 с.
8. Баранов А. А. Детская гастроэнтерология. Избранные главы / А. А. Баранов. – Москва, 2002. – 592 с.
9. Детская гастроэнтерология: рук-во для врачей; под ред. проф. Н. П. Шабалова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2011. – С. 736
10. Белоусов Ю. В. Педиатрическая гастроэнтерология: вчера, сегодня, завтра / Ю. В. Белоусов // Врачебная практика. – 2007. – № 1. – С. 29–33.
11. Нальотов А. В. Вплив токсигенних штамів *Helicobacter pylori* на тяжкість перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей / А. В. Нальотов // Здоровье ребенка. – 2014. – № 8 (59). – С. 24–27.
12. Нальотов А. В. Вегетативна дисфункція та спосіб її корекції у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією / А. В. Нальотов // Здоровье ребенка. – 2014. – № 3 (54). – С. 56–60.
13. Компендиум on-line. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>
14. Александрова В. А. Современная фармакотерапия гастродуоденальных заболеваний у детей / В. А. Александрова // Терра Медика Нова. – 1996. – № 3. – С. 5–7.
15. Белоусов Ю. В. Риабал в детской гастроэнтерологической практике / Ю. В. Белоусов, Е. В. Шутова // Современная педиатрия. – 2008. – № 3. – С. 84–86.
16. Белоусов Ю. В. Антисекреторная терапия в педиатрии / Ю. В. Белоусов // Здоров'я України. – 2011. – Тематичний номер. – С. 20–21.
17. Корниенко Е. А. Проблема диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* у детей в свете рекомендаций международного консенсуса Маастрихт-IV / Е. А. Корниенко, Н. И. Паролова // Вестник практического врача. – 2012. – Спецвыпуск 1. – С. 34–39.
18. Wu W. Recent insights into antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* eradication / W. Wu, Y. Yang, G. Sun // Gastroenterol. Res. Pract. – 2012. – V. 20. – P. 723.
19. Абатуров О. Є. Клініко-імунологічні аспекти пробіотичної терапії хронічних НР-асоційованих гастритів у дітей / О. Є. Абатуров, О. М. Герасименко, Н. Ю. Завгородня // Здоровье ребенка. – 2013. – № 8 (51). – С. 39–43.
20. Овчаренко Л. С. Дополнительное медикаментозное сопровождение антибактериальной терапии: необходимость или полипрагмазия? Часть 1. Пробиотики / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел // Здоровье ребенка. – 2013. – № 7 (50). – С. 91–97.
21. Probiotics: properties, examples, and specific applications / J. Behnsen, E. Deriu, M. Sassone-Corsi [et al.] // Cold Spring Harb. Perspect. Med. – 2013. – V. 3, № 3. – P.010074.
22. Lionetti E. Probiotics and *Helicobacter pylori* infection in children / E. Lionetti [et al.] // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2012. – V. 26, № 1. – P. 69–76.

О. В. Макаренко, М. М. Карімова

Основні аспекти фармакотерапії захворювань гастродуоденальної зони в дітей

Захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є надзвичайно поширеною патологією дитячого віку, яка проявляється запально-ерозивними ураженнями слизових оболонок, викликаючи езофагіт, гастрит, гастродуоденіт, виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, рефлюксну хворобу. Захворювання може бути викликано багатьма етіологічними чинниками: спадковістю, інфекціями, аліментарними та психоемоційними факторами. Нині *Helicobacter pylori* вважається найважливішим етіопатогенетичним фактором розвитку запальних змін у слизовій оболонці гастродуоденальної зони. Визнання важливості ролі *Helicobacter pylori* сприяло створенню багатокомпонентних програм з ерадикації даного мікроорганізму, які стали базисом фармакотерапії захворювань гастродуоденальної зони. Фармакотерапія передбачає призначення антацидів, антисекреторних препаратів, антибіотиків, полівітамінів, спазмолітичних та седативних препаратів. Останніми роками особлива роль надається пробіотиками, у зв'язку з тим, що *Helicobacter pylori* призводить до порушення мікрофлори товстого кишечника, яке посилюється після перорального прийому антибіотиків. Пробиотики можна призначати з моменту початку ерадикаційної хелікобактерної терапії. Усе перераховане відповідає уніфікованим клінічним протоколам медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення (наказ МОЗ України від 29 січня 2013 р. № 59).

Ключові слова: фармакотерапія, гастродуоденіт, Helicobacter pylori, ерадикація

О. В. Макаренко, М. М. Карімова

Основные аспекты фармакотерапии заболеваний гастродуоденальной зоны у детей

Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта являются чрезвычайно распространенной патологией детского возраста, которое проявляется воспалительно-эрозивным поражением слизистых оболочек, вызывая эзофагит, гастрит, гастродуоденит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюксную болезнь. Заболевание может быть вызвано такими этиологическими факторами, как наследственность, инфекции, алиментарные и психоэмоциональные факторы. В настоящее время *Helicobacter pylori* считается важнейшим этиопатогенетическим фактором развития воспалительных изменений в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны. Признание важности роли *Helicobacter pylori* повлекло за собой создание многокомпонентных программ по эрадикации данного микроорганизма. Они стали базисом фармакотерапии данной группы заболеваний. Фармакотерапия предусматривает назначение антацидов, антисекреторных препаратов, антибиотиков, поливитаминов, спазмолитических и седативных препаратов. Последние годы особая роль придается пробиотикам, в связи с тем, что *Helicobacter pylori* приводит к нарушению микрофлоры толстого кишечника, что усугубляется после перорального приема антибиотиков. Пробиотики можно назначать с момента начала эрадикационной хеликобактерной терапии. Все перечисленное соответствует унифицированным клиническим протоколам медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения (приказ МЗ Украины от 29 января 2013 г. № 59).

Ключевые слова: фармакотерапия, гастродуоденит, Helicobacter pylori, эрадикация

O. V. Makarenko M. M. Karimova

The review of key aspects of pharmacotherapy of gastroduodenal diseases in children

Diseases of the upper gastrointestinal tract is the most common disorders of childhood. They manifest as inflammatory and erosive lesions of the mucous membranes, causing esophagitis, gastritis, gastroduodenitis, gastric and duodenal ulcers, reflux disease. Diseases are caused due to heredity, infections, nutritional and psycho-emotional factors. Currently, *Helicobacter pylori* is considered to be the most important factor in the development etiopathogenetic inflammatory changes in the mucosa of the gastroduodenal zone.

Recognizing the critical role of *Helicobacter pylori* has led to the creation of a multi-component programs for the eradication of this microorganism. They were the basis for pharmacotherapy of this group of diseases. Pharmacotherapy provides the inclusion of antacids, antisecretory drugs, antibiotics in the protocols of treatment. Symptomatic therapy includes antispasmodic drugs for pain syndrome, sedative drugs and multivitamins. Recent years, a special role is given to probiotics, due to the fact that *Helicobacter pylori* leads to disruption of colonic microflora, which is exacerbated upon oral administration of antibiotics. Probiotics can be given from the beginning of *Helicobacter pylori* eradication therapy. All of the above corresponds to unified clinical protocols of medical care for children with diseases of the digestive system.

Key words: pharmacotherapy, gastroduodenitis, Helicobacter pylori, eradication

Надійшла: 24 жовтня 2016 р.

Контактна особа: Карімова Маліка Мухідінівна, кафедра соціальної медицини, організації та управління охороною здоров'я, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», буд. 9, вул. Вернадського, м. Дніпро, 49044. Електронна пошта: malikakarim@mail.ru

XII Національна школа молодих учених-фармакологів імені академіка НАМН України О. В. Стефанова

12 жовтня 2016 року відбулася XII Національна школа молодих учених-фармакологів імені академіка НАМН України О. В. Стефанова в рамках IV Науково-практичної конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування», присвяченої пам'яті професора, доктора медичних наук О. П. Вікторова.

Започаткована в середині дев'яностих років минулого століття школа сприяє поглибленню знань молодих учених щодо фундаментальних та прикладних питань фармакології та токсикології, стану розробки нових лікарських засобів у світі та Україні, прогресу методичних підходів до створення нових лікарських засобів та оптимізації шляхів їхньої доставки, налагодженню зв'язків молодих учених між собою та з провідними науковцями в галузі фармакології.

На засіданнях школи були розглянуті питання щодо сучасної методології експериментального пошуку лікарських засобів, перспектив розробки знеболюючих засобів та антимікробних препаратів, контролю та стандартизації лікарських засобів, використання тварин у експериментальних дослідженнях, науково-методичних підходів щодо представлення результатів досліджень. Провідні українські вчені представили лекції з актуальних питань фармакології:

– «Сучасні аспекти методології експериментального пошуку лікарських

засобів» (доктор фармацевтичних наук Л. С. Бобкова);

- «Фармакотерапія больового синдрому: що нового в нестероїдних протизапальних засобах» (доктор медичних наук, професор В. Й. Мамчур);
- «Реальна нанофармакологія: розробка та медичне застосування інноваційних ліпосомальних препаратів (доктор хімічних наук Г. С. Григор'єва);
- «Антимікробна хіміотерапія. Проблеми і перспективи» (доктор медичних наук Н. О. Вринчану);
- «Забезпечення контролю і стандартизації лікарських засобів» (кандидат фармацевтичних наук О. І. Голембіовська);
- «Представлення даних експериментальних досліджень у фармакології та біології (доктор біологічних наук С. М. Тишкін);
- «Сучасний погляд на питання біоетики при оцінці загальної безпеки лікарських засобів» (кандидат біологічних наук Н. В. Добреля).

Уперше в рамках школи було заслухано доповіді молодих учасників щодо результатів власних наукових досліджень: кандидатів медичних наук К. В. Остапчук (м. Одеса), Ф. В. Гладких (м. Вінниця), О. С. Попова (м. Харків), Є. Ю. Забенько (м. Київ), Д. О. Дринь (м. Київ).

Тези доповідей публікуються в авторській редакції.

Вплив корвітину на холерез у щурів в умовах доксициклінового навантаження

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Мета дослідження – оцінити вплив корвітину на жовчосекреторну функцію печінки в умовах доксициклінового навантаження в гострих дослідах на щурах з канюльованою жовчною протокою.

Досліди проведені на 19 білих щурах-самцях (185–270 г). Тварини були розподілені на 3 групи. Перша група – контроль, тварини 2 групи отримували протягом 5 днів доксициклін (540 мг/кг, перорально), потім 7 днів перебували на стандартному раціоні віварію, тварини 3 групи – доксициклін (540 мг/кг, перорально, 5 днів), а потім корвітин (1 мг/кг, перорально, 7 днів). Тварин наркотизували тіопенталом натрію, проводили лапаротомію та канюлювали жовчну протоку. Реєстрували обсяг жовчі, що секретується, у пробах жовчі методом тонкошарової хроматографії визначали спектр холатів.

Дослідження показали, що після 5-денного впливу доксицикліну обсяг виділеної жовчі зменшувався щодо контролю в середньому на 21,54 % ($p < 0,05$), тоді як на тлі корвітину суттєвого пригнічення жовчоутворення не спостерігали. Під впливом доксицикліну вміст таурохолевої, тауроксенодезоксихолевої, тауродезоксихолевої, глікохолевої кислот значно знижувався, у той самий час корвітин суттєво підвищував концентрацію цих холатів у жовчі. Корвітин на тлі доксициклінового навантаження також викликав значне підвищення концентрації в жовчі вільних дигідроксихоланових кислот – хенодезоксихолевої та дезоксихолевої.

Корвітин усував гальмівну дію доксицикліну на жовчосекреторну функцію печінки щурів і за умов доксициклінового навантаження мав коригуючий вплив на секрецію жовчних кислот.

Дослідження впливу вінборону на процеси апоптозу та проліферації епітеліоцитів слизової оболонки шлунка при ібупрофен-індукованій гастропатії в щурів з ад'ювантним артритом

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Відомо, що сьогодні застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у клінічній практиці суттєво обмежене ризиком виникнення побічних ефектів, найбільшу частку серед яких складає токсичний вплив на шлунково-кишковий тракт. При цьому увагу дослідників усе більше привертає специфічний синдром, асоційований з прийомом даної групи препаратів – НПЗЗ-гастропатія (S. H. Roth, 1986 р.), морфологічним субстратом якої може бути некроз епітеліоцитів. Однак, як показали дослідження останніх років, некроз – не тільки не єдина, але навіть не головна причина загибелі клітин. Частіше ніж некроз спостерігається запрограмована смерть клітин – апоптоз (В. Ю. Владимиров, 2002 р.). Крім того, проблема ульцерогенезу тісно пов'язана зі здатністю епітелію слизової оболонки шлунка (СОШ) до адекватної регенерації.

Мета дослідження – пошук шляхів корекції впливу нестероїдних антифлогістиків на процеси апоптозу та проліферативну активність епітеліоцитів СОШ.

Імуногістохімічні дослідження проведено на парафінових зрізах з використанням стрептавідин-біотинового методу

(«DAKO», Данія; LSAB2 Systems, HRP). Стан проліферативної активності епітеліоцитів шлунка вивчали за допомогою мишачих моноклональних антитіл до ядерного антигена Ki-67 («DAKO», клон MIB-1, Данія) за методикою Thomas Scholzen (Borstel, Germany). Процеси апоптозу оцінювали за експресією CPP32 (caspase-3).

Аналіз результатів імуногістохімічного дослідження експресії міток Ki-67 та CPP32 свідчить про здатність ібупрофену пригнічувати проліферативну активність шлункових епітеліоцитів та індукувати апоптоз, на що вказує активація каспази-3. Вищевказані зміни призводять до порушення здатності СОШ до адекватної регенерації.

Нами було встановлено, що в основі гастропротективної дії вінборону при ібупрофен-індукованій гастропатії в щурів з ад'ювантним артритом є здатність підвищувати регенеративні властивості шлункового епітелію шляхом відновлення проліферативної активності. Крім того, вінборон здатен пригнічувати індукований ібупрофеном апоптоз епітеліоцитів шлунка, що сприяє підтримці клітинного гомеостазу СОШ.

Д. О. Дринь¹, М. І. Мельник², О. В. Жолос¹

Пригнічуюча дія ізофлурану на електричну і скоротливу активність гладеньких м'язів тонкого кишечника

¹Навчально-науковий центр «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ

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

У сучасній медицині значною проблемою залишаються побічні ефекти загальних анестетиків. Зокрема, одним з поширених ускладнень загальної анестезії є порушення моторики кишечника (наприклад, ілеус). Відомо, що анестетики взаємодіють з клітинними рецепторами, G-білками та іонними каналами, включаючи канали транзієнтного рецепторного потенціалу (TRP). Два представники цієї родини, TRPC4 та TRPC6, це Ca²⁺-проникні катіонні канали, які присутні в гладеньком'язових клітинах (ГМК) кишечника та активуються ацетилхоліном – основним збуджувальним нейротрансмітером парасимпатичної нервової системи.

Мета дослідження – вивчити ефект ізофлурану на мускариновий катіонний струм (mI_{CAT}), що виникає в ГМК тонкого кишечника (*ileum*) при активації мускаринових рецепторів, та на карбахол-стимульовані скорочення *ileum* і *colon* миші.

Досліди виконували на ізольованих клітинах ГМ кишечника мишей (C57/

BL6, 25 г, самці) за допомогою методу «петч-клемп» у конфігурації *whole-cell*. mI_{CAT} реєстрували з використанням симетричних Cs⁺-розчинів (125 ммоль/л). [Ca²⁺]_i фіксували на рівні 100 нмоль/л за допомогою 10 ммоль/л ВАРТА.

Показано, що mI_{CAT} значно пригнічується ізофлураном у концентрації 0,5 ммоль/л (клінічна концентрація). mI_{CAT}, викликаний карбахоліном (50 мкмоль/л), зменшувався на (63 ± 11) % (n = 5) відносно контролю, а mI_{CAT}, індукований внутрішньоклітинним ГТФγS (200 мкмоль/л), який активує G-білки безпосередньо (тобто без участі рецепторів), інгібувався на (44 ± 9) % (n = 6). Ізофлуран пригнічував майже на 30 % викликані карбахоліном (50 мкмоль/л) скорочення *ileum* і *colon*. Отже, ізофлуран впливає як на мускаринові рецептори, так і на передачу сигналів за участю активованих G-білків.

Отримані результати вказують на можливі механізми розвитку післяопераційних порушень моторики кишечника та відкривають нові шляхи для корекції таких станів.

Є. Ю. Забенко, А. В. Атамас, Т. А. Півнева

Вплив корвітину на процеси гліозу в СА1 зоні гіпокампа при повторюваній легкій черепно-мозковій травмі в мишей

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

Легка черепно-мозкова травма (лЧМТ), або струс головного мозку, не становить загрозу для життя, проте, має пізні наслідки повторних випадків такого виду травми, як розвиток хронічної травматичної енцефалопатії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона та ін. Головними групами ризику щодо повторюваної лЧМТ (плЧМТ) є спортсмени та учасники воєнних дій. Тканинні та клітинні зміни при лЧМТ є малодослідженими за відсутності достатньо чутливих прижиттєвих методів діагностики. Відповідно фармакологічні засоби впливу на наслідки поодинокого або повторного випадків лЧМТ залишаються не розробленими.

Мета дослідження – визначення впливу антиоксидантного препарату корвітину на морфологічні характеристики головного мозку мишей у моделі плЧМТ, яка є різновидом моделі вільного падіння вантажу. До експерименту залучили 66 білих мишей (8–12 тижнів, вагою – 24–40 г). Тварин було розподілено на наступні групи: 1) контроль, без анестезії; 2) плЧМТ з анестезією; 3) плЧМТ з анестезією та корвітином. Корвітин, що є комплексом біофлавоноїду кверцетину та полівінілпіролідону, вводили інтраперитонеально протягом 5 днів (день 1–2 – дві

доза, день 3–5 – одна доза), починаючи від дня останньої травми. Доза корвітину складала 100 мг/кг (кверцетину – 10 мг/кг). Клітини астро- та мікроглії в коронарних зрізах головного мозку візуалізували за допомогою імунофлуоресцентного забарвлення та конфокальної мікроскопії.

Результати показали, що введення корвітину призводить до пригнічення гліозу, який проявляється в гіпертрофії та проліферації клітин глії й є ознакою запальних процесів у нервовій системі. Фіксували кількість клітин глії в СА1 зоні гіпокампа на день 5, 10 і 30 від дня першої ін'єкції та порівнювали з контролем та показниками на день 5, 10 і 30 від дня першої травми (без введення корвітину). Особливо помітним було зменшення кількості астроцитів, яка наблизилася до рівня контролю. Однак як астроцити, так і клітини мікроглії зберегли ознаки гіпертрофії.

Таким чином, корвітин виявив протизапальні характеристики в моделі плЧМТ і може розглядатися як потенційний засіб лікування або профілактики, проте, умови його найбільшої ефективності вимагають подальшого вивчення.

О. О. Койро

Лікарські рослини та обмін сечової кислоти

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Гіперурикемія як фактор ризику розвитку «хвороб цивілізації» потребує корекції шляхом пригнічення синтезу або збільшення ниркової екскреції сечової кислоти. Такі механізми дії притаманні значній кількості лікарських рослин, зокрема, яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.).

Мета дослідження – вивчити вплив біологічно активних речовин та препаратів яглиці звичайної на обмін сечової кислоти в інтактних мишей та за умов оксонат-індукованої гіперурикемії.

Досліджено настойки та сухі екстракти кореневищ, листя та квіток яглиці, а також окремі групи біологічно активних речовин, а саме білково-полісахаридний комплекс листя, ефірну олію квіток та флавоноїд трифолін, виділений з сировини яглиці. Препарати вводили внутрішньошлунково один раз на добу. Через один тиждень визначали вміст сечової кислоти в крові, її ниркову екскрецію та активність ксантиноксидази в гомогенаті печінки.

Встановлено, що сумарні витяги з різних видів сировини й окремі фракції

чинять різнобічний вплив на пуриновий обмін. В інтактних тварин препарати яглиці інгібують ксантиноксидазу та/або збільшують екскрецію сечової кислоти. Проте гіпоурикемічний ефект є нестабільним, що, вочевидь, пов'язано з гомеостатичними реакціями організму. В умовах екстреної регуляції пуринового обміну в мишей з оксонат-індукованою гіперурикемією дія препаратів яглиці виявляється виразніше. Трифолін (50 мг/кг), настойка кореневищ (1 та 5 мл/кг), настойка листя (5 мл/кг) та екстракт кореневищ (1 г/кг) переважно пригнічують синтез сечової кислоти, настойка квіток (1 мл/кг) збільшує її ниркову екскрецію. Настойка листя (1 мл/кг), настойка квіток (5 мл/кг), екстракт листя (1 г/кг), екстракт квіток (1 г/кг), білково-полісахаридний комплекс листя (200 мг/кг) та ефірна олія квіток (1 мг/кг) поєднують обидва механізми подолання гіперурикемії.

Таким чином, отримані дані свідчать про перспективність використання сировини яглиці звичайної для створення препаратів з гіпоурикемічною дією.

О. Kostiuk, O. Kharchenko, O. Savchuk, L. Ostarpenko

Carbohydrate-deficient transferrin as a marker for chronic alcohol intoxication

Institute of Biology, Taras Shevchenko National University of Kyiv

Background and aims – in order to clarify the range of transferrin isoforms which could serve as an adequate indicator chronic alcohol intoxication we analyzed emergence isoforms of carbohydrate-deficient transferrin in blood of rats with chronic alcohol intoxication.

The study was conducted on male Wistar rats, which were divided into 2 groups: 1st – control; 2nd – repeated alcohol administration (30 % ethanol solution intragas-

trically, in the amount of 2 ml per 100 g of animal once a day during 10 days). Samples of blood were collected at the 1st, 3rd, 7th, 11th and 21st day after the first ethanol administration.

Analysis of transferrin glycoform fractions showed that the control group samples contain only tetrasialotransferrin. On the 3–7 day of chronic alcohol intoxication we observed a significant increase of mono- and disialotransferrin

in rat serum on the background of tetrasialoisoform reduction. On the 1st day after the discontinuation of ethanol, the levels of mono- and disialotransferrin grew only by 7 % and 13 %, respectively, that was significantly less than the stages of alcohol intoxication. On the 10th day during abstinence the levels of mono- and disialotransferrin equal to 5 % and 17 %, respectively, while the

value of tetrasialotransferrin was approaching the value of the control group.

Our analysis of carbohydrate-deficient transferrin isoforms in the blood serum of rats with chronic alcohol intoxication allow to suggest that the use of carbohydrate-deficient transferrin detection may confirm the diagnosis of chronic alcohol intoxication.

К. В. Остапчук

Визначення поліморфізмів генів детоксикації ксенобіотиків для предикції ефективності лікування гепатиту С

Одеський національний медичний університет

За даними ВООЗ близько 3 % населення світу вражені вірусом гепатиту С. Ефективність лікування захворювання за схемою пегінтерфероном та рибавирином значно варіює в різних осіб.

Мета дослідження – встановити асоціації поліморфізмів генів *GSTP1* і *CYP2E1* з ефективністю лікування хронічного гепатиту С (ХГС) для подальшого використання даних факторів як предикторів ефективності лікування захворювання.

Хворих на ХГС було обстежено щодо поліморфізму даних генів. Визначено поліморфізми *A313G* гена *GSTP1* та *CYP2E1* у 6-му інтроні (*CYP2E1*6*). Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб осіб, яких обстежено. Як показники ефективності лікування використано вірусологічну та біохімічну відповіді на пегінтерферонотерапію.

У результаті дослідження встановлено, що фармакотерапія виявилася більш ефективною при певних поліморфізмах генів *GSTP1* та *CYP2E1*6*.

Пацієнти з генотипами *AG* і *GG* за геном *GSTP1* частіше ($p < 0,05$) досягли швидкої та ранньої вірусологічної відповіді, ніж з генотипом *AA*; уже через 12 тижнів терапії відбувалося достовірне відновлення біохімічних показників сироватки крові. Серед пацієнтів з генотипом *CD* гена *CYP2E1* також достовірно частіше спостерігалися швидка та рання вірусологічна відповідь, ніж у хворих з генотипом *DD*, і швидше відновлювалася активність АлАТ сироватки крові (через 12 тижнів фармакотерапії, $p < 0,05$).

Таким чином, наявність у генотипі мутантного алеля *G* гена *GSTP1* (генотипи *AG* і *GG*) або мутантного алеля *C* гена *CYP2E1* (генотип *CD*) є прогностично сприятливими факторами розвитку швидкої та ранньої вірусологічної відповіді. Облік даних фактів дозволяє обґрунтувати доцільність генетичного тестування хворих на ХГС за даними генами до початку терапії з метою її покращання.

Г. П. Паніотова

Гостра токсичність нової координаційної сполуки германію з біолігандом

Одеський національний медичний університет

Синтез нових високоефективних і нетоксичних біологічно активних речовин (БАР) є важливим питанням сучасної фармакології. Одним з шляхів вирішення цього завдання є створення БАР на основі комплексних сполук з біологічно активними лігандами. Саме до таких сполук належить і вперше синтезована координаційна сполука германію з оксіетилідендифосфоною кислотою (ОЕДФ) і мікроелементом цинком – цинк-оксіетилідендифосфонатогерманат.

Дослідження гострої токсичності нової БАР вивчали при його внутрішньо-очеревинному (в/о) та пероральному (п/о) уведенні на щурах і мишах. LD_{50} БАР визначали за допомогою пробіт-аналізу (BioStat 2009).

За умов в/о введення мишам LD_{50} нової БАР становила 220,05 мг/кг (212,85 ÷ 228,92); щурам – 300,00 мг/кг

(248,82 ÷ 351,18). За умов перорального введення LD_{50} нової БАР для мишей становила 2427,97 мг/кг (2004,78 ÷ 2851,17); для щурів – 3410,70 мг/кг (2483,27 ÷ 4338,12). Згідно з класифікацією (А. В. Стефанов, 2002 р.), вона належить до класу практично малотоксичних сполук (IV клас токсичності) при п/о застосуванні й помірно токсичних сполук (III клас токсичності) при в/о введенні. Згідно з даними літератури (О. Л. Тимчишин, 2015 р.), сполука купрум-оксіетилідендифосфонатогерманат мала показники LD_{50} вищі – при п/о введенні 2366,29 і 2517,73 мг/кг для щурів і мишей відповідно; при в/о введенні – 63,55 і 113,55 мкг/кг відповідно. Отже, заміна в координаційній сполуці оксіетилідендифосфонатогерманат елемента купруму на цинк дещо зменшує її токсичність.

О. S. Popov

Combination of diclofenac and quercetin in one pharmaceutical form yields safer and more effective treatment in experiments on rats

National University of Pharmacy, Kharkiv

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are among the most widely used groups of medicines in clinical practice. However, their use is associated with a high risk of side effects. One way to solve this problem is to explore new drug combinations. Our research was dedicated to a preclinical study of a combined drug Diclocor consisting of diclofenac sodium and quercetin in comparison with diclofenac and quercetin alone in equivalent doses on rats.

Median lethal dose of diclofenac as a part of Diclocor is 366,5 mg/kg, while it is 95,0 mg/kg for diclofenac alone.

Median effective dose of diclofenac as a part of Diclocor is 6,8 mg/kg, while it is 8,0 mg/kg for diclofenac alone. Median ulcerogenic dose of diclofenac as a part of Diclocor is 63,3 mg/kg, while it is 48,0 mg/kg for diclofenac alone. Based on these values we calculated therapeutic index (54 versus 12 in favour of Diclocor) and safety index (9 versus 6 in favour of Diclocor). Then, we studied antiallergic, antiexudative, and antiproliferative activity. Statistically significant differences favouring Diclocor were observed for all the mentioned

parameters. The last stage consisted of the study of biochemical parameters in the course of collagen-induced arthritis treated by the studied drugs. Thus Dicloror was significantly better than diclofenacin normalizing C-reactive protein and leukotriene B4 levels, while no significant differences in levels of

prostaglandins and thromboxane were observed.

In conclusion, Dicloror shows better results in preclinical studies of safety and efficacy compared to diclofenac and quercetin alone. Plans for future comprise conduction of phase I clinical trials for Dicloror.

О. Є. Ткаченко

Порівняльна оцінка порушень репродуктивної функції щурів самців з метаболічним синдромом, індукованим у дорослому або ювенільному віці

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

Встановлено високу поширеність порушень статевої функції в чоловіків молодого й середнього віку при метаболічному синдромі (МС) та ожирінні. Проте питання стосовно особливостей розвитку даної патології в різних вікових групах не досліджено.

Мета дослідження – порівняння впливу МС, індукованого в ювенільному або дорослому віці на репродуктивну функцію щурів-самців.

Щурят (50–70 г) і дорослих тварин (160–180 г) розділили на 4 групи: контроль 1 (щурята), контроль 2 (інтактні дорослі), МС 1 (щурята), МС 2 (дорослі). МС відтворювали шляхом заміни питної води 10 % розчином фруктози протягом 60 днів, після чого самців парували з інтактними самицями та піддавали евтаназії для визначення показників, що характеризують стан гонад. Самиць знеживлювали на 20 день вагітності для вивчення показників ембріо- та фетогенезу.

Розвиток МС не позначився на морфометричних показниках сім'яників та

нормоспермії дорослих щурів. За умов парування інтактних самиць з цими самцями показник їхньої плодовитості залишався на рівні контролю та не відзначалось порушень ембріо- та фетогенезу. На відміну від цього за індукції МС в ювенільному віці знижувався об'єм сім'яників на 11,5 % та відзначалася чітка тенденція до зниження продукції сперматозоїдів порівняно з контролем. Плодовитість інтактних самиць, парованих з самцями даної групи, знижувалася на 25 %. У цих самиць доімплантаційні втрати були в 6 разів вищими, ніж в контролі, а післяімплантаційна загибель склала 4 % (у контролі була відсутня). Загальна смертність потомства щурів-самців з індукованою в ювенільному віці МС зростала в 2,4 рази порівняно з контролем.

Таким чином, виявлені нами віддалені в часі порушення репродуктивної функції зумовлюють доцільність подальших досліджень стосовно наслідків МС у дитячому віці та їхньої фармакокорекції.

Антиконвульсанти рослинного походження: сучасний стан та перспективи розвитку

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Широка розповсюдженість епілепсії, 30 % поліфармакорезистентних форм, високий ризик інвалідизації та соціальної дезадаптації поряд з розвитком толерантності пацієнтів до більшості сучасних протиепілептичних засобів спонукають до пошуку нових шляхів лікування, зокрема, застосування фітопрепаратів.

Останніми десятиліттями антиконвульсивну активність встановлено в 179 видів рослин, грибів та водоростей, що належать до 62 родин. Ефективність окремих фітопрепаратів як засобів допоміжної терапії судомних станів доведена в клініці. Однак на світовому фармацевтичному ринку досі відсутні протиепілептичні засоби рослинного походження.

Мета дослідження – експериментально обґрунтувати можливість застосування екстракційних препаратів з надземних частин рослин родин барбарисових, березових, глухокропивових, жимолостевих, маслинових, пасльонових, санталових, синюхових і фумарієвих як протисудомних засобів.

На базовій скринінговій моделі пентилентетразолових судом визначено 14 сухих екстрактів з виразними антиконвульсивними властивостями, 10 фітопрепаратів верифіковано як прокон-

вульсанти, 32 екстракти не чинили виразного впливу на експериментальний судомний синдром. Для препаратів з найвиразнішими протисудомними властивостями (сухі екстракти базилику камфорного, кропиви собачої, рутки Шлейхера, ліщини звичайної) визначено спектр антиконвульсивної дії на моделях пікротоксिनних, тіосемікарбазидних, стрихнінових та камфорних пароксизмів. Протиепілептичний потенціал екстрактів рутки Шлейхера та базилику камфорного верифіковано за умов пентилентетразолового кіндлінгу та електроіндукованих судом. Проаналізовано роль окремих біологічно активних сполук та фракцій фітопрепарату-лідера – екстракту рутки Шлейхера – у реалізації антиконвульсивної дії сумарного витягу. Доведено здатність екстракту рутки Шлейхера потенціювати протисудомну дію вальпроату натрію. Визначено механізми дії фітопрепарату: втручання в баланс нейротрансмітерних амінокислот у бік збільшення гальмівних, а також залучення системи цитокінів та нейротрофінів.

Отже, сухий екстракт рутки Шлейхера є перспективним фітопрепаратом для розробки першого вітчизняного фітоантиконвульсанта.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

<i>Врынчану Н. О.</i> Кандидоз. Проблемы и перспективы антифунгальной терапии (часть I).....	3
<i>Дроговоз С. М., Штрыголь С. Ю., Кононенко А. В., Зупанец М. В., Штробля А. Л.</i> Механизм действия карбокситерапии	12
<i>Кальченко В. И., Вовк М. В., Родик Р. В., Ярош А. К.</i> Нейродиабет и пути его фармакотерапии.....	21

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ

<i>Каврайский Д. П., Штрыголь С. Ю., Цивунин В. В., Штрыголь Д. В.</i> Циркадианные ритмы противосудорожного действия 1-(4-метокси-фенил)-5-{2-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-D] пиридин-4-она и вальпроата натрия на модели пентилентетразол-индуцированных судорог у мышей	32
--	----

В НАУЧНЫХ ЛАБОРАТОРИЯХ

<i>Джигалюк О. В., Степанюк Г. И., Заичко Н. В., Коваленко С. И., Шабельник К. П.</i> Влияние 4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислоты (ПК-66) на состояние биоэнергетических процессов в миокарде крыс при адреналиновой миокардиодистрофии	39
<i>Залыгина Е. В., Подплетняя Е. А.</i> Скрининговое исследование противоязвенной активности густых экстрактов из незрелых плодов ореха грецкого	47
<i>Ларионов В. Б.</i> Хиральность как фактор влияния на фармакокинетику производных 1,4-бенздиазепина	53
<i>Литвиненко Д. Ф., Козырь В. А., Марцинко Е. Э.</i> Поиск потенциальных антигипоксантов среди оригинальных гетерометаллических комплексов германия и 3d-металлов на основе лимонной и винной кислот	60
<i>Павлов С. В., Левченко Е. В.</i> Антиоксидантные и кардиопротективные свойства тамоксифена цитрата в условиях гипоксического повреждения кардиомиоцитов	66
<i>Хаврона М. Ю., Бензель И. Л., Огурцов В. В., Пиняжко О. Р.</i> Антиоксидантная активность растительного сырья видов рода Герань.....	73
<i>Яковлева Л. В., Геруш О. В., Ларьяновская Ю. Б., Мищенко О. Я.</i> Морфологические исследования гепатопротекторного действия нового растительного средства в условиях экспериментального гепатита, вызванного туберкулоstaticами	77
<i>Яцына А. И., Мельник М. И., Паршиков А. В., Костев Ф. И., Фурманов Ю. А., Соловьев А. И.</i> Липосомальный кверцетин нормализует калиевую проводимость в изолированных гладкомышечных клетках гиперактивного мочевого пузыря крыс ...	83

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

<i>Демченко А. В., Беленичев И. Ф., Боброва В. И.</i> Фармакологическая коррекция состояния системы глутатиона крови у больных с хронической ишемией мозга	89
<i>Макаренко О. В., Каримова М. М.</i> Основные аспекты фармакотерапии заболеваний гастродуоденальной зоны у детей.....	97

СОБЫТИЯ

XII Национальная школа молодых ученых-фармакологов имени академика НАМН Украины А. В. Стефанова	105
---	-----

CONTENT

REVIEWS

- Vrynchanu N. O.* Candidiasis. Challenges and perspectives of antifungal therapy (part I).....3
- Drogovoz S. M., Schtrygol' S. Yu., Kononenko A. V., Zupanets M. V., Schtroblyya A. L.* The mechanism of carboxytherapy action 12
- Kalchenko V. I., Wovk M. V., Rodik R. V., Yarosh A. K.* Neurodiabetes and its pharmacological treatment21

CONTEMPORARY ASPECTS OF NEUROPHARMACOLOGY

- Kavraiskyi D. P., Shtrygol' S. Yu., Tsyvunin V. V., Shtrygol' D. V.* Circadian rhythms of anticonvulsant action of 1-(4-metoxypyphenyl)-5-{2-[4-(4-metoxypyphenyl)piperazine-1-yl]-2-oxoethyl}-1,5-dihydro-4H-pyrazole[3,4-D] pyridine-4-one and sodium valproate in a model of pentylenetetrazole-induced seizures in mice32

IN SCIENTIFIC LABORATORIES

- Dzhyhaliuk O. V., Stepaniuk H. I., Zaichko N. V., Kovalenko S. I., Shabelnyk K. P.* The effect of 4-[4-oxo-4H-quinazoline-3-il] benzoic acid (compound PK-66) on the state of myocardial bioenergetics under adrenaline myocardial dystrophy on rats39
- Zalygina E. V., Podpletnyaya E. A.* Screening study of antiulcer activity of thick extracts from unripe fruits of walnut.....47
- Larionov V. B.* Chirality as the factor of influence on 1,4-benzodiazepine derivatives pharmacokinetics 53
- Litvinenko D., Kozyr V., Martsynko E.* Search for potential antihypoxants among original heterometallic complexes of germanium and 3d-metals based on citric and tartaric acids 60
- Pavlov S. V., Levchenko K. V.* Antioxidant and cardioprotective properties of the tamoxifen citrate in cardiomyocytes hypoxic damage66
- Khavriona M., Benzel I., Ogurtsov V., Pynjzhko O.* Antioxidant activity of plant raw materials from the species of genus Geranium73
- Iakovlieva L. V., Gerush O. V., Lar'yanovska Yu. B., Mischenko O. Ya.* Morphological study hepatoprotective action of new herbal preparation in conditions of experimental hepatitis induced by tuberculostatics77
- Iatsyna O., Melnyk M., Parshikov A., Kostev F., Furmanov Yu., Soloviev A.* Liposomal quercetin normalizes potassium conductivity in isolated smooth muscle cells of rat's overactive bladder83

CLINICAL PHARMACOLOGY

- Demchenko A. V., Belenichev I. F., Bobrova V. I.* Pharmacological correction of glutathione system state in the patients with chronic cerebral ischemia 89
- Makarenko O. V., Karimova M. M.* The review of key aspects of pharmacotherapy of gastroduodenal diseases in children97

- IVENTS** 105