
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

№ 1 (52)/2017

ЗМІСТ

СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ

Волощук Н. І., Редер А. С., Головенко М. Я., Таран І. В., Пашинська О. С.
Фармакологічний аналіз нейрохімічних антиноцицептивних механізмів дії
пропоксазепаму 3

У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г., Студент В. О., Погребенник Я. Я., Юркевич Б. Є.
Оцінка ефективності лікування експериментального ревматоїдного артриту
ібупрофеном та його комбінацією з вінбороном за даними конусно-променевої
комп'ютерної томографії та цифрової рентгенографії задніх кінцівок щурів 12

Гринь І. В., Звягинцева Т. В., Гринь В. В. Влияние мази тиотриазолина с
наночастицами серебра на содержание метаболитов оксида азота при
экспериментальном термическом ожоге 25

Добреля Н. В., Гула Н. С., Тишкін С. М., Хромов О. С. Гемодинамічні ефекти
ліпосомальних препаратів при ізоволюмічному поповненні гострої
масивної крововтрати 31

Жилук В. І., Мамчур В. Й., Левих А. Е., Сапсай І. В. Експериментальне
дослідження місцево-подразнювальних властивостей розчину морфолінієвої солі
тіазотної кислоти при внутрішньовенному та внутрішньом'язовому введенні 42

Kharchenko O. I., Kostiuk O. S., Kizub I. V., Savchuk O. M., Ostapchenko L. I.
The changes in the level of G class immunoglobulins in serum of rats under long-term
ethanol administration 49

Кучеренко Л. І., Беленичев І. Ф., Мазур І. А., Хромылева О. В. Исследование
кардио- и эндотелиопротекторного действия нового комбинированного
лекарственного препарата на основе L-аргинина и тиотриазолина 54

Степанюк Г. І., Тозюк О. Ю., Король А. П., Кривов'яз О. В. Вплив натрію
2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату на гістоструктуру наднирників щурів
за умов хронічного іммобілізаційного стресу 61

<i>Шаріфов Х. Ш., Зайченко Г. В., Міщенко О. Я., Файзуллін О. В.</i> Вплив екстракту листя персика звичайного на функціональний стан центральної нервової системи щурів за умов хронічного іммобілізаційного стресу.....	67
--	----

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

<i>Дроговоз С. М., Штриголь С. Ю., Кононенко А. В. Зупанец М. В.</i> Фармакологическое обоснование карбокситерапии (CO ₂ -терапии)	73
--	----

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

<i>Карбовський В. Л., Шевчук І. А., Куркіна О. В., Маковська Т. Є.</i> Експериментальне дослідження підгострої токсичності препарату «Гексія»	79
--	----

РЕЦЕНЗІЇ

<i>Косуба Р. Б., Волошин О. І.</i> Рецензія на підручник «Хронофармакологія для врача, провизора и студента» авторів С. М. Дроговоз, С. Ю. Штриголь, С. І. Рапопорт [та ін.], за редакцією професора С. М. Дроговоз	87
---	----

ОСОБИСТОСТІ

До ювілею Миколи Антоновича Мохорта	90
До ювілею Анатолія Івановича Соловйова	92
До ювілею Олексія Леонідовича Дроздова.....	95

ІНФОРМАЦІЯ

V Національний з'їзд фармакологів України. Друге інформаційне повідомлення	98
--	----

Правила для авторів	103
----------------------------------	-----

СОДЕРЖАНИЕ	106
-------------------------	-----

CONTENT	108
----------------------	-----

Н. І. Волощук¹, А. С. Редер², М. Я. Головенко³,
І. В. Таран¹, О. С. Пашинська¹

Фармакологічний аналіз нейрохімічних антиноцицептивних механізмів дії пропоксазепаму

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова
Міністерства охорони здоров'я України

²Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ», м. Одеса

³Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського Національної академії наук України,
м. Одеса

Ключові слова: пропоксазепам,
аналгезуюча дія, нейрохімічні,
рецепторні механізми

Створення інноваційних знеболюючих засобів, в яких присутні центральні компоненти гальмування больового синдрому (особливо нейропатичного), є одним з важливих напрямів сучасної фармакології. У Фізико-хімічному інституті НАН України синтезовано низку 3-заміщених 1,4-бензодіазепінів і досліджена залежність «структура – активність». На відміну від більшості препаратів цього класу, яким притаманна анксиолітична, снодійна, міорелаксуюча та протисудомна дії, зазначені речовини на моделях ноцицептивного та нейропатичного болю проявили значну аналгезуючу активність. Одна з них, що отримала назву пропоксазепам – 7-бром-5 (о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, розглядається як перспективний лікарський засіб і проходить необхідні доклінічні випробування [1–3]. Подібно до габапентину та прегабаліну, відомих препаратів, що використовуються в медичній практиці при лікуванні нейропатичного болю [4], пропоксазепам також має й протисудомну дію, що до якоїсь міри пояснює знеболюючий компонент у його фармакологічному спектрі.

Мета дослідження – визначити можливі механізми аналгезуючої дії пропоксазепаму з використанням як фармакологічних аналізаторів медіаторів болю й запалення та нейроме-діаторів.

Матеріали та методи. Експериментальні тварини. Дослідження проведено на 230 білих щурах-самцях лінії Вістар, отриманих з ПП «Біомодельсервіс» (м. Київ), масою 220–250 г. Піддослідних тварин утримували в умовах віварію Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (ВНМУ), де вони знаходились на карантині протягом 10 днів. За один день до початку експериментів тварин переносили до приміщення наукової лабораторії кафедри фармакології ВНМУ для адаптації. Під час експериментів тварин утримували в стандартних умовах з 12-год світло-тіньовим режимом та доступом до води та їжі *ad libitum* згідно з передбаченими нормами. Досліди виконували однієї пори року (весною), розпочинали в першій половині дня. Рандомізацію тварин виконували методом кольорових міток. Тварин утримували відповідно до міжнародних та національних біоетичних рекомендацій (Директива Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети).

Хімічні реактиви. В експериментах використовували фармакологічні аналізатори (речовини, що впливають на різні нейрохімічні механізми ноцицептивної перцепції): налоксон, празозин, клонідин, йохімбін, ізопротеренол, пропранолол, брадикінін, зимозан, карагенін (Sigma, USA), налбуфін (амп. по 1 мл, 20 мг/мл), аміназин (25 мг/мл

по 2 мл в амп.), дофамін (Дарниця, 40 мг/мл, амп. по 5 мл), мексалан (субстанція, ТДВ «ІНТЕРХІМ»), магнію сульфат (ТДВ «ІНТЕРХІМ»), фенілефрин (ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛЗ»). Пропоксазепам синтезовано в ТДВ «ІНТЕРХІМ» за методом, описаним раніше [5]. Сполуку вводили внутрішньощлунково у вигляді суспензії на Твін-80 та дистильованій воді в дозі 1,83 мг/кг, що відповідає її ED_{50} за анальгетичною активністю.

Для встановлення можливого впливу пропоксазепаму на різні медіатори болю та запалення оцінювали ступінь зменшення механічної гіпералгезії, викликаній брадикініном (0,01 % водний розчин), зимозаном (2 % суспензія) та карагеніном (1 % водний розчин), які вводили субплантарно в праву задню кінцівку щура по 0,1 мл на тварину. Контрольні тварини перорально отримували еквіоб'ємні кількості розчинників (твін + дистильована вода).

Ступінь ноцицепції визначали за допомогою долориметра (Dolorimeter Baseline, USA) шляхом оцінки порога больової чутливості (ПБЧ) – мінімальний тиск на нижню поверхню стопи щура (г/мм²), який викликав больову реакцію у тварини (вокалізацію та/або відсмикування лапки). Порівнювали ПБЧ на правій (ушкодженій кінцівці) до початку дослідження (вихідне значення), а також через 1,0 хв; 0,5 та 3,0 год після введення брадикініну, зимозану та карагеніну відповідно. Досліджувану сполуку вводили за 2,0; 1,5 та 1,0 год до введення брадикініну, зимозану та карагеніну відповідно [6].

Поглиблене вивчення механізмів реалізації анальгезуючої дії пропоксазепаму проводили на моделі tail-flick [7]. Антиноцицептивну активність оцінювали за термічного подразнення хвоста щура за допомогою сфокусованого променя світла за допомогою анальгезиметра. Оцінювали латентний час відсмикування хвоста від джерела променя, виражений в секундах. Тварини були рандомізовані відносно вихідного значення латентного періоду, у дослід увійшли щури, в яких цей показник становив від 4 до 12 с. Виразність антиноцицептивного ефекту оцінювали за

збільшенням тривалості латентного періоду (ЛП). При підвищенні ЛП понад 25 с подальше дослідження припиняли для попередження термічного опіку тварини.

Фармакологічні аналізатори вводили перед введенням пропоксазепаму, внутрішньоочеревинно – за 0,5 год, а внутрішньощлунково – за 1,0 год. Вимірювання ЛП проводили перед введенням сполук, а також через 2 год після введення пропоксазепаму, що відповідає його максимальній анальгезуючій активності, отриманій на інтактних щурах.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм методами варіаційної статистики в програмі Statistica 8.0 з використанням непараметричних методів аналізу [8].

Результати та їх обговорення. Відомо, що багато лікарських засобів, у тому числі й анальгетики, взаємодіють більш ніж з однією терапевтичною мішенню, що призводить до одночасних змін низки біохімічних сигналів. Механізми анальгезії забезпечуються наступними системами мозку: 1) серотонінергічною та норадренергічною системами, що мають гальмівну дію на рівні стовбура мозку; 2) ГАМК-ергічною системою на рівні субкортикальних і кортикальних структур головного мозку; 3) опіоїдергічною системою, яка утворена нейронами в задніх рогах спинного мозку, що містять опіоїдні пептиди (бета-ендорфін, мет-енкефаліни, лей-енкефаліни, динорфін). Тому в наших дослідженнях вивчали широкий спектр можливих терапевтичних мішеней, за допомогою яких пропоксазепам може реалізувати свою анальгетичну дію.

Антиноцицептивна активність пропоксазепаму на різних моделях гіпералгезії. Патолофізіологічним механізмом розвитку больового синдрому є подразнення ноцицепторів з подальшою сенситизацією (підвищеною чутливістю) їх до дії пошкоджуючих стимулів [9]. Однією з причин розвитку сенситизації ноцицепторів є утворення в осередку ушкодження медіаторів запалення, таких як брадикінін, метаболіти арахідонової кислоти (проста-

гландини, лейкотрієни), біогенні аміни, пурини та ін. Ці сполуки взаємодіють з відповідними рецепторами на терміналях ноцицептивних аферентів, підвищують їхню чутливість до механічних і термічних подразників [10]. Зимозан сприяє утворенню та вивільненню лейкотрієнів і провокує гостру запальну реакцію. У патогенезі розвитку карагенового запалення провідна роль належить біогенним амінам та простагландинам і калікреїн-кініновій системі.

При виконанні першої частини дослідження нами використано тест механічної гіпералгезії, який засновано на поведінкових реакціях, контрольованих супраспінальними структурами у відповідь на больовий стимул.

Отримані результати (табл. 1) свідчать про те, що введення щурам брадикініну, зимозану та карагеніну викликає вірогідне зниження ПБЧ на 71,7; 33,3 та 41,6 % відповідно. При цьому пропоксазапам зменшував больову реакцію, викликану брадикініном та зимозаном, і майже не впливав на карагенин-індуковану гіпералгезію. Так, на тлі введення пропоксазапаму зниження ПБЧ, викликане брадикініном, було в 3 рази меншим, ніж у контрольних тварин (23,8 % проти 71,7 %). Близький за силою антиноцицептивний ефект виявлено й на тлі зимозан-індукованої ноцицепції: у

щурів, яким вводили пропоксазапам, ПБЧ не тільки не знижувався, а навпаки – підвищувався вище вихідного рівня на 13,5 %. Іншу картину спостерігали за умов введення карагеніну, пропоксазапам підвищував ПБЧ лише на 8,5 % відносно контрольної групи.

Враховуючи, що в механізмах больової перцепції, яку викликають алгогени, провідна роль належить брадикініну, лейкотрієнам (за зимозан-індукованої гіпералгезії) та простагландинам (за карагенин-індукованої гіпералгезії), можна зробити висновок про те, що в антиноцицептивній дії досліджуваного похідного бензодіазепіну лежать, переважно, антибрадикініновий та антилейкотрієновий механізми, та практично відсутній антипростагландиновий. Ці результати узгоджуються з даними, які отримані при фармакодинамічному дослідженні сполуки. Зокрема доведено, що пропоксазапам на різних експериментальних моделях мав незначну протизапальну дію та суттєву антиноцицептивну за умов соматогенного та нейрогенного больових синдромів [2, 5]. Окрім того, результати дослідження ульцерогенної дії пропоксазапаму продемонстрували відсутність ушкоджуючої дії цієї сполуки на слизову оболонку шлунка як за умов гострого, так і підгострого та хронічного введення [5]. Оскільки захисний потенціал слизової

Таблиця 1

Аналгезуюча дія пропоксазапаму за умов його внутрішньошлункового введення в дозі ED_{50} на моделі гіпералгезії, викликаній брадикініном, зимозаном та карагенином ($M \pm m, n = 7$)

Умова досліджу	Брадикінін		Зимозан		Карагенин	
	конт- роль (розчин- ники)	пропо- ксазе- пам	конт- роль (розчин- ники)	пропо- ксазе- пам	конт- роль (розчин- ники)	пропо- ксазе- пам
Поріг больової чутливості (вихідне значення), г/мм ²	235,70 ± 14,70	380,0 ± 27,20	259,30 ± 10,40	269,30 ± 7,27	264,30 ± 6,40	245,70 ± 4,93
Після введення алгогену	66,70 ± 6,88*	289,30 ± 14,70*	172,90 ± 8,44*	305,70 ± 7,75*	154,30 ± 6,02*	164,30 ± 4,42*
Відсоток відносно вихідного значення	- 71,7	- 23,8	- 33,3	+ 13,5	- 41,6	- 33,1

Примітка. *Статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) відносно вихідного значення.

оболонки ШКТ значною мірою забезпечують простагландини [11], то відсутність антипростагландинового впливу, що отримано в цій частині дослідження, цілком співставляється з простагландин-незалежним механізмом дії цієї сполуки.

Визначення рецепторних механізмів реалізації антиноцицептивної дії пропоксазепаму. Аналгетичний ефект при активації відповідних структур мозку реалізується за допомогою прямого пре- і постсинаптичного гальмування активності ноцицептивних нейронів на різних рівнях ЦНС. Найбільшу таку дію антиноцицептивної системи відчують на собі нейрони дорсальних рогів спинного мозку. У механізмах розвитку аналгезії при активації антиноцицептивної структури найбільше значення надається опіоідергічній, серотонінергічній та норадренергічній системам мозку.

Для доведення участі тієї чи іншої нейрорецепторної системи в механізмі дії пропоксазепаму використано експериментальну модель «tail-flick». Тест відсмикування хвоста від джерела теплового випромінювання є спрощеною версією методу, застосовуваного на добровольцях [12]. Метод заснований на спінальному флексорному рефлексі у відповідь на вплив теплового випромінювання на поверхню шкіри. У цьому тесті послідовно активуються терморецептори, C- та Ad-волокна полімодальних ноцицепторів, а також високотривалі механорецептори.

Раніше нами показано [5], що пропоксазепам при внутрішньому та парентеральному введенні в дозі 0,5 мг/кг на моделі термічного подразнення найвиразнішу аналгезуючу дію виявляв на 2 год, яка тривала протягом 2 год. При внутрішньоочеревинному введенні на 6 год активність зберігалася на достатньо високому рівні, а при введенні в плунок – суттєво зменшувалась. Кеторолак (препарат порівняння) при пероральному введенні в еквімолярній дозі (0,5 мг/кг) за ступенем знеболюючої дії був зрівняний з пропоксазепамом на 4 і 6 год. При введенні пропоксазепаму та кеторолаку в дозах 3 мг/кг перорально (яка становить ED_{50} за даними

літератури для кеторолаку), показник аналгетичного ефекту сполуки перевершував референс препарат як за силою дії, так і за тривалістю.

Отримані дані (табл. 2) показали, що опіоїдна система не залучена до дії даної сполуки. Так, введення антагоніста мю- та капа-опіоїдних рецепторів налоксону не змінювало тривалість ЛП, яку викликав пропоксазепам, тоді як ступінь аналгезії, залежний від налбуфіну (агоніст-антагоніст опіоїдних рецепторів), нівелювався за умов його комбінації з налоксоном.

На відміну від опіоїдергічної, дофамінергічна система, як виявилось, залучена до механізмів дії сполуки, оскільки блокада аміназином дофамінових D_2 рецепторів суттєво збільшувала ступінь антиноцицепції пропоксазепаму. Причому, тривалість ЛП за умов комбінованого застосування аміназину та пропоксазепаму перевершувала просту суму цих ефектів за умов монотерапії та становила +124,8 % проти + 50,2 та + 33,4 % у групах, які отримували окремо пропоксазепам та аміназин відповідно. Отже, у даному випадку можна думати про потенціювання аналгезії. На противагу цьому комбіноване введення пропоксазепаму на тлі дофаміну, який в малих дозах впливає переважно на D_2 рецептори [13], навпаки, зменшувало подовження ЛП, яке було зареєстроване за умов введення лише пропоксазепаму та дофаміну (+ 50,2 та + 45,0 % відповідно), і становило + 11,3 % відносно вихідного рівня (табл. 2).

Натепер у літературі описано понад 30 нейрохімічних сполук, які беруть участь у механізмах збудження та гальмування ноцицептивних нейронів у центральній нервовій системі. Серед численної групи нейромедіаторів, нейрорегуляторів і нейромодуляторів, які опосередковують проведення ноцицептивних сигналів, є як прості молекули – збуджуючі амінокислоти (глутамат, аспартат), так і складні високомолекулярні сполуки (субстанція Р, нейрокінін А, кальцитонін-ген-споріднений пептид тощо). Збуджуючі амінокислоти відіграють важливу роль у механізмах ноцицепції. Глутамат міститься більш

Таблиця 2

Аналгезуюча дія пропоксазепаму після його внутрішньошлункового введення в дозі ЕД₅₀ на тлі фармакологічних аналізаторів ($M \pm m$, $n = 7$)

Сполуки	Доза, шлях введення	Латентний період відсмикування хвоста, с		Відсоток відносно вихідного значення
		вихідне значення	після введення сполук	
Опіоїдні рецептори				
Пропоксазепам	1,83 мг/кг в/ш	8,34 ± 0,69	12,30 ± 0,90*	+ 48,1
Налоксон + Пропоксазепам	1 мг/кг в/о	6,79 ± 0,28	10,14 ± 0,36*	+ 49,4
Налбуфін	0,5 мг/кг в/о	8,81 ± 0,73	12,86 ± 1,34*	+ 44,5
Налоксон + Налбуфін	1 мг/кг в/о + 0,5 мг/кг в/о	7,08 ± 0,22	7,18 ± 0,17	+ 1,5
Дофамінергічні рецептори				
Пропоксазепам	1,83 мг/кг в/ш	6,40 ± 0,29	9,61 ± 0,50*	+ 50,2
Аміназин	2 мг/кг в/о	7,16 ± 0,16	9,57 ± 0,45*	+ 33,4
Аміназин + Пропоксазепам	2 мг/кг в/о + 1,83 мг/кг в/ш	7,23 ± 0,23	16,18 ± 0,27*	+ 124,8
Дофамін	100 мкг/кг в/о	7,23 ± 0,50	10,59 ± 0,94*	+ 45,0
Дофамін + Пропоксазепам	100 мкг/кг в/о + 1,83 мг/кг в/ш	6,93 ± 0,17	7,71 ± 0,20	+ 11,3
NMDA-рецептори				
Пропоксазепам	1,83 мг/кг в/ш	6,44 ± 0,28	9,71 ± 0,33*	+ 51,4
Мемантин	10 мг/кг в/о	4,84 ± 0,17	4,86 ± 0,15	+ 0,6
Мемантин + Пропоксазепам	10 мг/кг в/о + 1,83 мг/кг в/ш	6,15 ± 0,32	5,99 ± 0,30	- 2,5
MgSO ₄	90 мг/кг в/о	5,79 ± 0,35	7,14 ± 0,38	+ 23,9
MgSO ₄ + Пропоксазепам	90 мг/кг в/о + 1,83 мг/кг в/ш	6,16 ± 0,15	11,90 ± 0,22*	+ 93,3
Адренергічна система				
Засоби, що впливають на α ₁ -адренорецептори				
Пропоксазепам	1,83 мг/кг в/ш	6,67 ± 0,37	10,19 ± 0,44*	+ 53,3
Фенілефрин	1 мг/кг в/о	7,0 ± 0,28	7,17 ± 0,26	+ 2,6
Фенілефрин + Пропоксазепам	1 мг/кг в/о + 1,83 мг/кг в/ш	6,91 ± 0,26	11,69 ± 0,45*	+ 69,1
Празозин	1 мг/кг в/о	7,14 ± 0,23	7,31 ± 0,24	+ 2,4
Празозин + Пропоксазепам	1 мг/кг в/о + 1,83 мг/кг в/ш	7,06 ± 0,44	8,86 ± 0,56*	+ 25,5
Засоби, що впливають на α ₂ -адренорецептори				
Клофелін	0,01 мг/кг в/о	6,43 ± 0,56	8,55 ± 0,68*	+ 33,6
Клофелін + Пропоксазепам	0,01 мг/кг в/о + 1,83 мг/кг в/ш	6,67 ± 0,37	10,19 ± 0,44*	+ 53,3
Йохімбін	5 мг/кг в/ш	6,39 ± 0,43	7,05 ± 0,45	+ 10,6
Йохімбін + Пропоксазепам	5 мг/кг в/ш + 1,83 мг/кг в/ш	5,98 ± 0,23	7,08 ± 0,28	+ 6,0
Засоби, що впливають на β ₁ та β ₂ -адренорецептори				
Ізопротеренол	85 мг/кг п/ш	6,43 ± 0,49	6,61 ± 0,52	+ 2,7
Ізопротеренол + Пропоксазепам	85 мг/кг п/ш + 1,83 мг/кг в/ш	7,29 ± 0,43	11,01 ± 0,63*	+ 51,1
Пропранолол	5 мг/кг в/о	6,21 ± 0,38	7,50 ± 0,43	+ 20,9
Пропранолол + Пропоксазепам	5 мг/кг в/о + 1,83 мг/кг в/ш	7,89 ± 0,18	13,33 ± 0,27*	+ 69,1

Примітка.* Статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) відносно вихідного рівня

ніж у половині нейронів дорзальних гангліїв і вивільняється під впливом ноцицептивних стимулів [14]. Тому блокада NMDA-рецепторів є важливим аспектом антиноцицептивної дії анагетиків. Нами було досліджено вплив двох селективних блокаторів NMDA-рецепторів – магнію сульфату та мемантину – на анагетичний ефект пропоксазепаму. Показано, що знеболююча дія сполуки посилювалась за умов його сумісного застосування разом з магнію сульфатом: тривалість ЛП під впливом комбінації збільшувалась на 93,3 % відносно вихідного рівня ($p < 0,05$), тоді як на тлі дії окремо взятих сполук це збільшення становило + 51,4 % та + 23,9 % відповідно для пропоксазепаму та $MgSO_4$. Неочікувані результати отримано при комбінованому застосуванні пропоксазепаму та мемантину (табл. 2). Цей антагоніст NMDA-рецепторів, на відміну від магнію сульфату, не викликав анагетичної дії при монотерапії, а разом з пропоксазепамом не тільки повністю нівелював його знеболюючу активність, але й показав незначну тенденцію до «про-алгезії» (ЛП зменшувався на 2,5 %, але це зменшення не сягало статистично вірогідних значень). Отримані результати, на нашу думку, можуть бути наслідком декількох причин. По-перше, анагезуючий ефект мемантину в літературі описано лише на моделях нейропатичного болю, тоді як ми використали інший тест больової перцепції. По-друге, незважаючи на те, що обидва препарати є селективними антагоністами NMDA-рецепторів, їхні механізми не є тотожними. Так, магнію сульфат блокує NMDA-асоційовані канали в потенціал-залежний спосіб [15]. Враховуючи той факт, що активація кальцієвих каналів термінальних С-волокон і спінальних нейронів відіграє важливу роль у ноцицепції, блокування Ca^{2+} току, яке викликає магнію сульфат, може пояснити його анагетичну дію [16]. Водночас мемантин є низькоафінним, вольтаж-залежним неконкурентним антагоністом глутаматергічних NMDA-рецепторів. Він зв'язується з фенциклідиновим сайтом рецептора,

гальмує входження кальцію в клітину [17]. Окрім дії на глутаматні рецептори, мемантин є неконкурентним антагоністом серотонінергічних (5-НТ₃) рецепторів [18], холінергічних Н-холінорецепторів [19], та водночас є агоністом дофамінергічних D₂ рецепторів [20]. Саме стимуляція останніх може бути причиною відсутності в нього власної антиноцицептивної дії та нівелювання дії пропоксазепаму за даних умов експерименту. Не можна виключити також існування інших пояснень отриманого феномена.

Наші дослідження також продемонстрували, що до механізмів дії пропоксазепаму залучена також і адренергічна система. Зокрема, зареєстроване деяке посилення ноцицепції при сумісному застосуванні пропоксазепаму та стимулятора α_1 -адренорецепторів фенілефрину (+ 69,1 % порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,05$) проти + 53,3 % при окремому введенні пропоксазепаму. Натомість блокада цих рецепторів празозином – навпаки, зменшувала майже вдвічі анагезуючий ефект сполуки (збільшення ЛП становило лише +25,5 % за умов комбінованого введення). Клонідин (агоніст центральних α_2 рецепторів) – практично не змінював дію сполуки, натомість блокатор цих рецепторів йохімбін – практично нівелював її, про що свідчить збільшення ЛП лише на 6,0 % при сумісному введенні пропоксазепаму та йохімбіну. Вплив на бета-адренорецептори (як стимуляція, викликана ізопротеренолом), так і блокада пропранололом не змінювали анагетичного ефекту пропоксазепаму, що дає підстави вважати їхню взаємодію як незалежну.

Висновок

1. Отримані дані свідчать, що пропоксазепам за даних умов експерименту зменшував гіпералгезію на моделі брадикінінового та зимозанового набряків, при відсутності виразного анагезуючого ефекту на моделі карагенінового набряку. Вище зазначене дає змогу вважати, що в механізмах дії пропоксазепаму присутні антибрадикініновий та антилейкотріє-

новий (антиліпоксигеназний) компоненти при відсутності антициклооксигеназної (антипростагландинової) складової.

2. У механізмах знеболюючого ефекту пропоксазепаму беруть участь дофамінергічна система, NMDA-рецепто-

ри, а також α_1 -адренорецептори. Натомість вплив на опіоїдєргічну систему, а також на інші види адренорецепторів не має суттєвого значення в антиноцицептивному ефекті пропоксазепаму на даній моделі больової перцепції.

1. Analgesic effects of 3-substituted derivatives of 1,4-benzodiazepines and their possible mechanisms / V. I. Pavlovsky, O. V. Tsybalyuk, V. S. Martynyuk [et al.] // *Neurophysiology*. – 2013. – V. 45, № 5/6. – P. 427–432.
2. Активация гамкергічної системи пропілоксиподним 1,4-бенздіазепіну на моделях нейропатичного болю та судом, що індуковані коразолом / М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов, А. С. Редер [та ін.] // *Журн. Національної академії медичних наук України*. – 2016. – № 3. – С. 251–260.
3. Анальгетические и противовоспалительные свойства новых 3-алкокси-1,2-дигидро-3н-1,4-бенздіазепин-2-онов / В. И. Павловский, Т. А. Кабанова, Е. И. Халимова, С. А. Андронати // *Вестник Одесского национального университета*. – 2013. – Т. 18, выпуск 3 (47). – С. 28–38.
4. Bryans J. S. 3-substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review / J. S. Bryans, D. J. Wustrow // *Med. Res. Rev.* – 1999. – V. 19. – P. 149–177.
5. Застосування 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропоксипи-1,2-дигідро-3н-1,4-бенздіазепин-2-ону для гальмування нейропатичного болю та судом різної етіології / Редер А. С., Андронати С. А., Головенко М. Я., Павловський В. І., Кабанова Т. А., Халімова О., Ларіонов В. Б. Волощук Н. І. // *Заявка на винахід. А* 2016. – 10083.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ : ВД «Авіцена», 2001. – 527 с.
7. Zhao M. Methods and applications of analgesic assays / M. Zhao // *Pharmaceutical Bioassays: Methods and Applications*. – 2009. – P. 223–236.
8. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик. ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – Москва : Практическая медицина, 2011. – 480 с.
9. Кукушкин М. Л. Общая патология боли / М. Л. Кукушкин, Н. К. Хитров. – Москва : Медицина, 2004. – 144 с.
10. Побережный В. И. К вопросам феномена «боль». Формулирование дефиниции «боль» на основе современного подхода / В. И. Побережный, А. В. Марчук // *Pain Medicine (Медицина болю)*. – 2016. – № 1. – С. 6–20.
11. Kemmerly T. Gastroduodenal mucosal defense / T. Kemmerly, J. D. Kaunitz // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2014. – № 30. – С. 583–588.
12. Devulder J. Central pain: an overview / J. Devulder, E. Crombez, E. Mortier // *Acta Neurol. Belg.* – 2002. – V. 102. – P. 97–103.
13. Low-dose dopamine: a physiologically based review // P. J. Schenarts, S. G. Sagraves, M. R. Bard [et. al.] // *Curr Surg.* – 2006. – V. 63, № 3. – P. 219–225.
14. Wilcox G. I. IAPS Refresher Course on Pain Management. – 1999. – P. 573–591.
15. Фишер М. Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее / М. Фишер, В. Шебитц // *Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт*. – 2001. – Вып. 1. – С. 21–33.
16. Manaa E. M. Effect of magnesium sulfate on the total anesthetic and analgesic requirements in neurosurgery / E. M. Manaa A. F. Alhabib // *J. Neurol. Neurophysiol.* – 2012. – S11. – P. 2–5.
17. Memantine preferentially blocks extrasynaptic over synaptic NMDA receptor currents in hippocampal autapses. / P. Xia, H. S. Chen, D. Zhang [et al.]. – 2010. – V. 30, № 33. – P. 11246–11250.
18. The N-methyl-D-aspartate receptor channel blockers memantine, MRZ 2/579 and other aminoalkyl-cyclohexanes antagonise 5-HT(3) receptor currents in cultured HEK-293 and N1E-115 cell systems in a non-competitive manner / G. Rammes, R. Rupprecht, U. Ferrari [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2001. – V. 306, № 1–2. – P. 81–84.
19. Memantine blocks $\alpha 7^*$ nicotinic acetylcholine receptors more potently than n-methyl-D-aspartate receptors in rat hippocampal neurons. / Y. Aracava, E. F. Pereira, A. Maellcke // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – V. 312, № 3. – P. 1195–1205.
20. Memantine agonist action at dopamine D2High receptors / P. Seeman, C. Caruso, M. Lasaga // *Synapse*. – 2008. – V. 62, № 2. – P. 149–153.

Н. І. Волощук, А. С. Редер, М. Я. Головенко, І. В. Таран, О. С. Пашинська
Фармакологічний аналіз нейрохімічних антиноцицептивних механізмів дії пропоксазепаму

Створення інноваційних знеболюючих засобів є одним з важливих напрямів сучасної фармакології. Сполука під назвою пропоксазепам (7-бром-5 (о- хлорфеніл) -3-пропоксипи-1,2-дигідро-3н-1,4-

бенздіазепін-2-он), синтезована у Фізико-хімічному інституті НАН України, проявляє значну анальгезуючу активність на моделях нейропатичного болю та розглядається як перспективний лікарський засіб і проходить необхідні доклінічні випробування.

Мета дослідження – визначити можливі механізми анальгезуючої дії пропоксазепаму з використанням як фармакологічних аналізаторів різних медіаторів болю й запалення та нейромедіаторів.

В експериментах використовували фармакологічні аналізатори: налоксон, празозин, клонідин, йохимбін, ізопротеренол, пропранолол, налбуфін, аміназин, дофамін, мемантин, магнію сульфат, фенілефрин. Пропоксазепам вводили внутрішньошлунково в дозі 1,83 мг/кг, що відповідає його ED_{50} за анальгетичною активністю. Поглиблене вивчення механізмів реалізації анальгезуючої дії пропоксазепаму проводили на моделі механічної гіпералгезії, викликаній карагеніном, брадикиніном та зимозаном, а також в тесті «tail-flick».

Результати показали, що пропоксазепам зменшував больову реакцію, викликану брадикиніном та зимозаном, і майже не впливав на карагенін-індуковану гіпералгезію. На моделі «tail-flick» показано, що до механізму дії даної сполуки не залучена опіоїдна система. Натомість доведено участь дофамінергічної та адренергічної системи, особливо, α_1 -адренорецепторів. Застосування антагоніста NMDA-рецепторів магнію сульфату на відміну від мемантину за умов його сумісного введення разом з пропоксазепамом посилювало знеболюючу дію останнього.

Отримані дані свідчать, що механізм антиноцицепції пропоксазепаму включає антибрадикинінову та антилейкотрієнову дії при відсутності антипростагландинового компонента. У механізмах знеболюючого ефекту пропоксазепаму беруть участь дофамінергічна система, NMDA, а також α_1 -адренорецептори.

Ключові слова: пропоксазепам, анальгезуюча дія, нейрохімічні, рецепторні механізми

Н. И. Волощук, А. С. Редер, Н. Я. Головенко, И. В. Таран, О. С. Пашинская
Фармакологический анализ нейрoхимических антиноцицептивных механизмов действия пропоксазепам

Создание инновационных обезболивающих средств является одним из важных направлений современной фармакологии. Соединение под названием пропоксазепам (7-бром- 5 (о- хлорфенил) -3-пропокси-1,2-дигидро-3Н-1, 4-бензодиазепин-2-он), синтезированное в Физико-химическом институте НАН Украины, проявляет значительную анальгезирующую активность на моделях нейропатической боли и рассматривается как перспективное лекарственное средство, проходя необходимые доклинические испытания.

Цель исследования – определить возможные механизмы анальгезирующего действия пропоксазепам с использованием в качестве фармакологических анализаторов разных медиаторов боли и воспаления, а также нейромедиаторов.

В экспериментах использовали фармакологические анализаторы: налоксон, празозин, клонидин, йохимбин, изопротеренол, пропранолол, налбуфин, аминазин, дофамин, мемантин, магния сульфат, фенилэфрин. Пропоксазепам вводили внутривенно в дозе 1,83 мг/кг, что соответствует его ED_{50} по анальгетической активности. Углубленное изучение механизмов реализации анальгезирующего действия пропоксазепам проводили на модели механической гипералгезии, вызванной каррагенином, брадикинином и зимозаном, а также в тесте «tail-flick».

Результаты показали, что пропоксазепам уменьшал болевую реакцию, вызванную брадикинином и зимозаном, при этом почти не влиял на каррагенин-индуцированную гипералгезию. На модели «tail-flick» показано, что в действии данного соединения не принимает участие опиоидная система. В тоже время доказано участие дофаминергической и адренергической систем, особенно, α_1 -адренорецепторов. Применение антагониста NMDA-рецепторов магния сульфата, в отличие от мемантина, при условии его совместного введения с пропоксазепамом, усиливало обезболивающее действие последнего.

Полученные данные свидетельствуют о том, что механизм антиноцицепции пропоксазепам включает антибрадикининовое и антилейкотриеновое действие при отсутствии антипростагландинового компонента. В механизмах обезболивающего эффекта пропоксазепам принимают участие дофаминергическая система, NMDA, а также α_1 -адренорецепторы.

Ключевые слова: пропоксазепам, анальгезирующее действие, нейрoхимические механизмы, рецепторные механизмы

N. I. Voloshchuk, A. S. Reder, M. Y. Golovenko, I. V. Taran, O. S. Pashinska
Pharmacological analysis of neurochemical antinociceptive mechanisms of propoxazepam action

Creating of innovative analgesics is one of the important areas of modern pharmacology. The compound propoxazepam (7-bromo-5 (o- chlorophenyl) -3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2) was synthesized in A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of NAU. It shows a significant analgesic activity in models of neuropathic pain. So, it is regarded as a prospective drug and required a preclinical testing.

The aim of the study was to determine possible mechanisms of analgesic activity of propoxazepam while using various mediators of pain and inflammation, neurotransmitters as the pharmacological analyzers.

Naloxon, prazosin, clonidine, yohimbine, isoproterenol, propranolol, nalbuphine, chlorpromazine, dopamine, memantine, magnesium sulfate, phenylephrine were used as the pharmacological analyzers. Propoxazepam was introduced intragastrically at a dose of 1,83 mg/kg, corresponding to its ED₅₀ by analgesic activity. A detailed study of realization mechanisms of propoxazepam analgesic action was conducted under bradykinin, zymosan and carrageenan-induced hyperalgesia and «tail-flick» model.

The results showed that propoxazepam reduced pain reaction caused by bradykinin and zymosan, and almost had no effect on carrageenan-induced hyperalgesia. On the «tail-flick» model, it was proved that opioid system was not involved in the action of this compound. Our study has demonstrated that dopaminergic and adrenergic system were involved in the mechanisms of propoxazepam activity, particularly alpha-adrenergic receptors. Using of NMDA-receptors antagonist of magnesium sulfate, but not memantine under conditions of its compatible introduction with propoxazepam, increased its analgesic effect.

These data suggest that the mechanism of propoxazepam antinociception includes antibradykinin and antileukotriene action with the absence of antiprostaglandin component. Dopaminergic system, NMDA, and alpha-1 adrenergic receptors are involved in the mechanisms of propoxazepam analgesic effect.

Key words: propoxazepam, analgesic effect, neurochemical, receptor mechanisms

Надійшла: 1 грудня 2016 р.

Контактна особа: Волощук Наталія Іванівна, доктор медичних наук, кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018. Тел.: + 38 0 67 307 71 34. Електронна пошта: voloshchuknatali@gmail.com

Ф. В. Гладких¹, Н. Г. Степанюк¹, В. О. Студент²,
Я. Я. Погребенник³, Б. Є. Юркевич³

Оцінка ефективності лікування експериментального ревматоїдного артриту ібупрофеном та його комбінацією з вінбороном за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії та цифрової рентгенографії задніх кінцівок щурів

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

³Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова: вінборон, ібупрофен, ад'ювантний артрит, конусно-променева томографія, цифрова рентгенографія

Незважаючи на багаторічний досвід застосування в клінічній практиці нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) їхня терапевтична цінність суттєво обмежується різними за ступенем виразності та характером перебігу побічними реакціями. Традиційно перше місце серед небажаних ефектів посідають ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту, а саме НПЗЗ-індукована гастропатія [1–3]. З метою вирішення зазначеної проблеми вченими-фармакологами було запропоновано комбіноване застосування антифлогістиків нестероїдної природи з препаратами інших фармакологічних груп, які здатні нівелювати ульцерогенну дію НПЗЗ – H_2 -гастаміноблокаторами (фамотидин, ранітидин), інгібіторами протонної помпи (омепразол, лансопразол, пантопразол, езомепразол), антиоксидантами (мексидол, гіпоксен), синтетичними аналогами простагландинів (мізопростол, цитотек), антацидами (алюмінію фосфат, магнію гідроксид, алюмінію гідроксид), стимуляторами синтезу простагландинів (ребаміпід), сукральфатом, пентоксифіліном, солкосерилом, токоферолу ацетатом (vit. E) та ін. Сьогодні створено комбіновані препарати «НПЗЗ + гастропротектор» – індотрил (індометацин + тіотриазолін), диклокор (диклофенак +

кверцетин), артротек (диклофенак натрію + мізопростол), дуексис (ібупрофен + фамотидин), вімово (напроксен + езомепразол), аксорид (кетопрофен + омепразол), аспіфат (ацетилсаліцилова кислота + сукральфат) та ін. Ведеться активний пошук перспективних шляхів покращання профілю безпеки НПЗЗ шляхом модифікації їхніх молекул лігандами з гастропротекторними властивостями – газотрансмітерами, зокрема, монооксидом нітрогену (NO) – CINODs (cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors) або гідроген сульфідом (H_2S); ваніліновою групою (амтолметину гуацил) та ін. [3–5].

З метою профілактики розвитку НПЗЗ-індукованої гастропатії в попередніх дослідженнях нами було доведено ефективність комбінованого застосування перевіреного часом похідного пропіонової кислоти – ібупрофену ((RS)-2-(4-ізобутилфеніл) пропіонова кислота) та нового вітчизняного лікарського засобу з політропними фармакологічними ефектами вінборону (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид), якому притаманна низка цінних фармакологічних властивостей [3, 6].

Для відтворення умов введення ібупрофену, відповідних його клінічному застосуванню, було обрано модель експериментального ревматоїдного артриту (РА) – ад'ювантний артрит (АА, інша назва – артрит Пірсона (С. М. Pearson та

співав., 1959 р.) у щурів, яка має всі морфофункціональні ознаки РА та супроводжується типовою реакцією, основною ланкою якої є Т-клітинний імунітет [7, 8]. Ревматичні захворювання розглядаються в усьому світі як одна з найрозповсюдженіших патологій та як одна з найзначущих медичних та соціально-економічних проблем сучасного суспільства. Зважаючи на те, що провідною скаргою пацієнтів ревматологічного профілю є гострий або хронічний біль, зумовлений тканинним пошкодженням та запаленням, то патогенетично обґрунтованою терапією є застосування НПЗЗ [1, 2].

Провідним механізмом розвитку АА є індукція реакції гіперчутливості уповільненого типу та розвиток автоімунних процесів [7, 8]. Гостра фаза запального автоімунного процесу триває до 14 доби. Далі спостерігається генералізація або маніфестація АА, що характеризується розповсюдженням набряків на численні суглоби, у тому числі суглоби контрлатеральної кінцівки, ураженням різних органів та систем, проявами морфофункціональних змін. З літературних джерел відомо, що розвиток АА супроводжується ураженням переважно плесно-передплеснових (*articulationes (art.) tarsometatarseae*), міжплеснових (*art. intermetatarsales*), плесново-фалангових (*art. metatarsophalangeae*) та кульшових суглобів (*art. coxae*) задніх кінцівок, а також зап'ястково-п'ясткових (*art. carpometacarpeae*), міжп'ясткових (*art. intermetacarpeae*), п'ястково-фалангових (*art. metacarpophalangeae*) та плечових суглобів (*art. humeri*) передніх кінцівок у щурів [9]. З 28–30 доби експерименту відбувається хронізація запального процесу [8, 10].

За даними S. M. Nanjundaiah та співав. (2013 р.) процес запалення може спричиняти пошкодження кісткової тканини, що зумовлено спільними імунними медіаторами, серед яких ліганди активатора рецепторів ядерного фактора κB (Receptor activator of nuclear factor kappa-B (NF-κB) ligand – RANKL, інші назви: tumor necrosis factor ligand superfamily member 11 – TNF SF11, TNF-related activation-induced cytokine –

TRANCE, osteoprotegerin ligand – OPGL, osteoclast differentiation factor – ODF), який, зв'язуючись з NF-κB рецептором RANK (Receptor activator of NF-κB), регулює процес диференціювання та активації остеобластів; прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлин (Tumor necrosis factor-α (alpha) – TNF-α), інтерлейкін 1 (IL-1), IL-6, IL-17 та IL-18) та матрикс-руйнуючі ферменти – матричні металопротеїнази (matrix metalloproteinases – MMPs) і катепсин K (cathepsin K – Cat K) та ін. [11, 12].

Мета дослідження – охарактеризувати за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії (КПКТ) та цифрової рентгенографії вплив монотерапії ібупрофеном та його комбінованого застосування з вінбороном на морфофункціональний стан кістково-суглобової системи задніх кінцівок щурів з експериментальним ревматоїдним артритом.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 28 статевозрілих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 180–220 г, яких утримували у віварії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова за умов природної зміни дня та ночі, на стандартному водно-харчовому раціоні (їжа та вода *ad libitum*). Тварини отримували стандартне харчування у вигляді збалансованого гранульованого корму за встановленими нормами [13].

Усі експериментальні дослідження на лабораторних тваринах проводили в атестованій Головною організацією метрологічної служби Міністерства охорони здоров'я України лабораторії кафедри фармакології ВНМУ імені М. І. Пирогова (свідцтво про атестацію від 05.03.2013 № 023/13) і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Піддослідні тварини були розділені на 4 групи: I – інтактні щури (n = 7), II – щури з модельованим АА (n = 7) без лікування (контроль), III – щури з

АА (n = 7), ліковані ібупрофеном (218 мг/кг, внутрішньошлунково (в/ш), IV – щури з АА (n = 7), ліковані ібупрофеном в/ш (218 мг/кг) у комбінації з вінбороном (11 мг/кг, в/ш).

АА моделювали шляхом субплантарного введенням повного ад'юванта Фрейнда (complete Freund's adjuvant – CFA (Thermo scientific, США), 100 мкл/щура), який містить полісахариди вбитої нагріванням палички Коха (*Mycobacterium tuberculosis* – Mtb, 5 мг/мл) та складні жирні кислоти (деривати ланоліну) з емульгатором (вазелинова олія) у співвідношенні 1:2 у праву задню кінцівку щурів [8, 14]. День введення ад'юванта вважали як «0» день експерименту. Максимальний прояв місцевої запальної реакції, яка супроводжувалася значним збільшенням об'єму кінцівки, визначався на 12–14 добу [10], далі активність запального процесу поступово зменшувалася. Лікування АА проводили з 14 по 28 день шляхом в/ш введення досліджуваних препаратів. Початок введення лікарських засобів відповідав максимальній запальній реакції [14]. Ібупрофен (ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) вводили внутрішньошлунково у вигляді суспензії на основі емульгатора поліоксиетилен (20) сорбітан моноолеату (інші назви: Твін-80 (Tween 80), Полісорбат-80 (Polysorbate-80), E433) та води pro injectionibus (ПАТ «Галичфарм», Україна). Вінборон (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна), розчинений у воді pro injectionibus (ПАТ «Галичфарм», Україна), вводили за 60 хв до введення ібупрофену, двічі на добу.

Різнити цільової концентрації речовин у крові ссавців, яка залежить від інтенсивності їхнього надходження та елімінації, зумовлює видові відмінності в дозах лікарських препаратів для досягнення еквівалентних ефектів. Тому для екстраполяції середньотерапевтичних доз для людини на ізоефективні дози для щурів здійснювали перерахунок за методом Ю. Р. Риболовлева та співав. (1979 р.) з використанням константи видової витривалості (R), яка обчислюється окремо для кожного виду за формулою: $R = \sqrt[3]{Q \cdot V / K_s}$, де

Q – основний обмін, ккал/кг · год; V – об'єм серцевої діяльності, л/кг · год; K_s = (маса мозку, г/маса тіла, кг) – коефіцієнт церебрації [15]. Показник $\sqrt[3]{Q \cdot V}$ характеризує витривалість організму до дії хімічної речовини, а коефіцієнт церебрації (K_s) дозволяє врахувати можливі зміни у функціонуванні регуляторних механізмів нервової системи в підтримці гомеостазу. Так для щурів

$$R = \sqrt[3]{\frac{4,8 \text{ ккал/кг} \cdot 23,0 \text{ л} \cdot \text{кг/год}}{1,68 \text{ г} / 0,2 \text{ кг}}} = 3,62;$$

для людини

$$R = \sqrt[3]{\frac{1,02 \text{ ккал/кг} \cdot 6,4 \text{ л} \cdot \text{кг/год}}{1400 \text{ г} / 70,0 \text{ кг}}} = 0,57 [15].$$

Згідно з методикою, доза для щурів (D₂) вираховується згідно з пропорцією: D₁/R₁ = D₂/R₂, де D₁ – доза для людини, мг/кг маси тіла; D₂ – доза для щура, мг/кг маси тіла; R₁ – константа видової витривалості для людини; R₂ – константа видової витривалості для щура. Відповідно D₂ (мг/кг) = (D₁ (мг/кг) · R₂)/R₁ = D₁ (мг/кг) · 6,35. Так, доза ібупрофену (ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) для людини 2400 мг на добу (0,8 г по 3 р/д), яка характеризується достатньою протизапальною активністю й рекомендована для лікування РА [1], при перерахунку (2400 мг/70 кг) · 3,62 / 0,57 = 218 мг/кг відповідає ізоефективній дозі для щурів 218 мг/кг. Доза вінборону (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) для людини 120 мг на добу (0,04 г по 3 р/д), яка рекомендована до застосування в лікуванні хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки [3], відповідає дозі для щурів 11 мг/кг (120 мг/70 кг) · 3,62 / 0,57 = 11 мг.

Евтаназію тварин проводили на 28 добу експерименту шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним трихлорметановим (CHCl₃) наркозом, після чого виконували ампутацію задніх кінцівок на рівні кульшових суглобів (*art. coxae*) з подальшою фіксацією матеріалу в 10 % водному розчині нейтрального формаліну.

За даними Y. Aurell та співав. (2014 р.) [16], у діагностиці РА найінформатив-

нішим методом інструментальної діагностики є комп'ютерна томографія. Зважаючи на малі розміри досліджуваного матеріалу нами було виконано КПКТ. Дослідження проведено на базі Центру медичної 3D діагностики (м. Львів, Україна) за допомогою цифрового панорамного конусно-променевого томографа Point 3D Combi 500 (PointNix, Південна Корея), використовуючи площинний сенсор з ділянкою сканування $9 \cdot 12$ см і променеве навантаження 30–100 мкЗв [17]. Сканування проводили з напругою 52,0 kV та силою току 6,0 mA, які були визначені нами емпірично, як оптимальні для дослідження задніх кінцівок щурів. Мультиплантарну реконструкцію (Multi-Planar Reconstruction – MPR) кісткових структур високої роздільної здатності здійснювали за допомогою програмного забезпечення «RealScan – CD Viewer».

Щільність кісткових структур визначали в режимі «Profile» за шкалою Hounsfield N.D. (1976 р.) від -1023 до +3000 одиниць [18]. Інтегральну оцінку щільності кісткової тканини досліджуваних суглобів проводили шляхом розрахунку усередненого значення трьох пікових позитивних показників кожного кісткового елемента за алгоритмом: два максимальних та одне мінімальне в центральній частині гістограми. Товщина зрізу становила 2 мм, що дозволило захопити весь суглоб у сагітальній площині й тим самим максимально показати його у фронтальній площині, де проводилися заміри. Для мінімізації згинального спотворення було проведено вирівнювання площинних вісей по анатомічних структурах суглобів. Решта вісей були виставлені максимально поздовжньо трубчастими кістками, що також сприяло мінімізації проекційного спотворення.

За допомогою програмного забезпечення «RealScan – CD Viewer» (PointNix, Південна Корея) проводили вимірювання ширини та висоти суглоба, а також визначали ширину суглобової щілини. Вимірювання досліджуваних показників проведено за уніфікованим алгоритмом: ширину суглоба визначали у фронтальній площині з

попереднім налаштуванням векторних ліній паралельно поздовжнім вісям кісткових структур ділянки дослідження та збільшенням товщини відображення зрізу до 2 мм. Вимірювання висоти суглоба було проведено по його середній частині в сагітальній площині з попереднім налаштуванням сагітального вектора паралельно поздовжній вісі проксимальної трубчастості кістки, з додатковим збільшенням товщини відображення зрізу до 2 мм. Ширину суглобової щілини вимірювали між замикаючими пластинками суглобових поверхонь у фронтальній (рідше – сагітальній) площині з попереднім налаштуванням векторних ліній за вищевказаною методикою. Запропонований алгоритм дозволяв мінімізувати явища просторового накладення анатомічних структур.

Для інтегральної характеристики лінійних розмірів суглобів задніх кінцівок щурів нами була запропонована формула розрахунку об'єму суглоба. Умовно було обрано циліндр як найближчу фігуру, яка відповідає просторовій організації дрібних суглобів (рис. 1).

За висоту циліндра приймали висоту суглоба. Радіус циліндра розрахову-

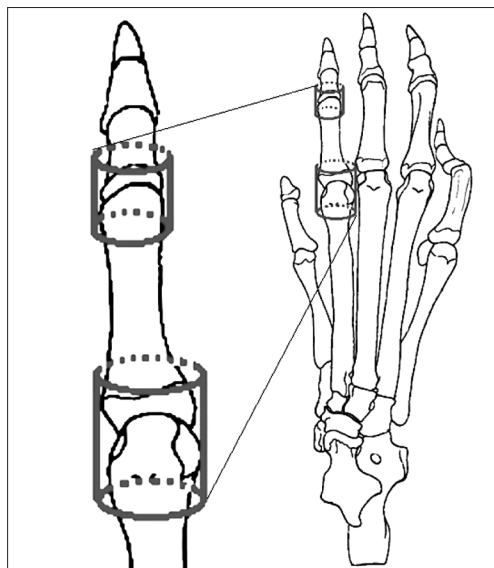


Рис. 1. Оцінка об'єму дрібних суглобів за допомогою геометричного моделювання на прикладі плесно-фалангового та проксимального міжфалангового суглобів другого пальця задньої правої кінцівки щура

вали як половину ширини суглоба, яку вимірювали у фронтальній площині ($R = 1/2$ ширини суглоба, мм). Об'єм розраховували за формулою $V = \pi \cdot R^2 \cdot h$, де V – об'єм суглоба (мм^3), π – математична константа, яка відображає співвідношення довжини кола до його діаметра та становить 3,14; R – радіус кола в основі циліндра ($1/2$ ширини суглоба, мм), h – висота циліндра (висота суглоба в сагітальній площині, мм).

Оцінку ефективності протизапальної терапії проводили шляхом порівняння розрахованих за отриманими лінійними розмірами об'ємів дванадцяти суглобів (I та V заплесно-плеснових суглобів, $I - V$ плесно-фалангових суглобів та проксимальних міжфалангових суглобів $I - V$ пальців стопи), ширини та висоти кісткових рядів заплесни та плесни, а також ширини суглобових щілин тринадцяти суглобів (поперечно-го суглоба стопи, I та V заплесно-плеснових суглобів, $I - V$ плесно-фалангових суглобів та проксимальних міжфалангових суглобів $I - V$ пальців стопи) за різних умов експерименту та порівняння ширини суглобової щілини у відповідних суглобах. Отримані розбіжності виражали у відсотках відносно показників інтактних тварин та тварин з АА без лікування.

Цифрова рентгенографія в прямій та бічній проекціях проведена на базі рентгенодіагностичного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні (м. Івано-Франківськ, Україна) за допомогою цифрового рентгенологічного апарата «Z-motion» (Control X-Medical, Південна Корея) відповідно до стандартних методик променевого дослідження [19]. Сканування проводили в режимі «Nasal bone» («Кістки носу») з піковою напругою (kVp – kilovolt peak) 50,0 кВ, експозицією 2,5 міліампер · секунду (milliamps · seconds – mAs) та витримкою 0,012 с.

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel 2003; 2007» (Microsoft Corporation, США) за допомогою розширення «Real Statistics» ([\[real-statistics.com/\]\(http://www.real-statistics.com/\)\) у середовищі Widows XP Professional \(Microsoft Corporation, США\). Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі проводили з використанням критерію Шапіро-Вілкі \(Shapiro-Wilk\). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена \(Levene's test\). Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників за різних умов експерименту проводили статистичний аналіз з використанням параметричних або непараметричних критеріїв \[20\].](http://www.</p></div><div data-bbox=)

При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t -критерієм Ст'юдента, який порівнювали з критичними значеннями при рівні вірогідності вище 95,0% ($p \leq 0,05$), вище 99,0% ($p \leq 0,01$), вище 99,5% ($p \leq 0,005$) та вище 99,9% ($p \leq 0,001$). При ненормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за критерієм Манна-Уїтні (Mann-Whitney) [20].

Цифрові дані в разі нормального розподілу величин наведено у вигляді « $M \pm m$ » ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного. При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді $Me [LQ; UQ]$, де Me – медіана, $[LQ; UQ]$ – верхня межа нижнього (першого) квантиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього (третього) квантиля (upper quartile – UQ) [20].

Результати та їх обговорення. Проведене дослідження показало, що на 28 добу експерименту в щурів з АА без лікування відмічалася гіперекстензія проксимальних фаланг зі згинанням у проксимальних міжфалангових суглобах та розгинанням у дистальних міжфалангових суглобах, що зумовлювало формування класичних для ревматичного ураження змін – «молоткоподібної» деформації II–V пальців (рис. 2 Б).

На тлі виразного набряку м'яких тканин відзначалась періостальна реакція у вигляді потовщення та розволокнення кортикальних шарів і, як наслідок, вираженого звуження ширини

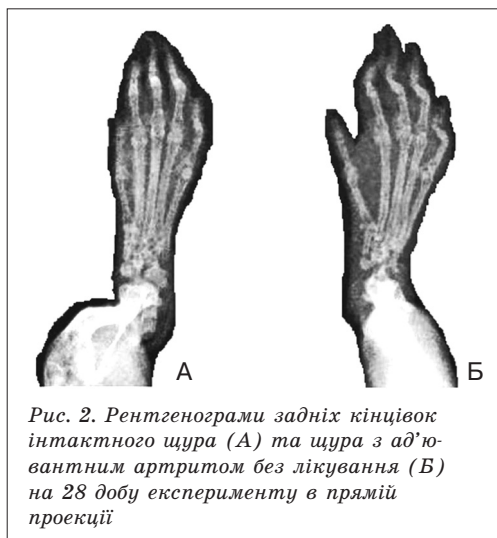


Рис. 2. Рентгенограми задніх кінцівок інтактного щура (А) та щура з ад'ювантним артритом без лікування (В) на 28 добу експерименту в прямій проекції

кістково-мозкового каналу. Спостерігали патологічну установку нігтьових фаланг, наявність субхондрального склерозу, звуження суглобових щілин проксимальних і дистальних суглобів стопи.

За даними КПКТ, субплантарна інюляція СФА призвела до збільшення об'єму всіх суглобів задніх кінцівок майже вдвічі (+ 90,1 %) відносно показників інтактних щурів. Найбільший приріст об'єму відмічався в І та V заплесно-плеснових суглобах на 142,6 % ($p < 0,001$) та 162,0% ($p < 0,01$) відповідно відносно значень інтактних тварин. Серед плесно-фалангових суглобів найвиразніше зросли об'єми І та V плесно-фалангових суглобів – відповідно на 130,6 % ($p < 0,005$) та 133,5 % ($p < 0,001$) щодо показників інтактних тварин. Найменші зміни об'єму суглобів задніх кінцівок у щурів було відмічено в міжфалангових суглобах, а середній приріст об'єму становив 52,7 % відносно розрахованих об'ємів суглобів здорових тварин (таблиця).

Монотерапія АА у щурів ібупрофеном з 14 по 28 добу експерименту призвела до зменшення інтенсивності запального процесу. На це вказувало статистично вірогідне зменшення об'єму суглобів задніх кінцівок у середньому на 26,0% відносно показників нелікованих тварин. Привертає увагу, що в плесно-фалангових суглобах (за виключенням статистично недостовірних ($p > 0,05$) показників І плесно-

фалангового суглоба) найвиразніше зменшення об'єму було відмічено в суглобах, які характеризувались найсильнішою запальною реакцією у тварин контрольної групи. Так об'єм V плесно-фалангового суглоба статистично вірогідно ($p < 0,001$) був меншим на 45,8% порівняно з об'ємом аналогічного суглоба у нелікованих тварин. Аналогічну спрямованість протизапальної активності за даними КПКТ було відмічено і в міжфалангових суглобах. Так, суглоби з найвиразнішим збільшенням об'єму у тварин контрольної групи характеризувались найбільшою корекцією ібупрофеном, на що вказувала виразна інволюція спричинених розвитком АА змін у досліджуваних суглобах, і навпаки (таблиця).

На тлі комбінованого застосування ібупрофену та вінборону було відмічено найбільший регрес запального процесу. На це вказувало зменшення об'єму суглобів на тлі комбінованого лікування щурів з АА в середньому на 33,8 % відносно показників тварин контрольної групи.

Нами встановлено, що в тварин, які отримували ібупрофен та вінборон, відмічалась аналогічна тропність зазначених лікарських засобів до суглобів з найбільшим приростом об'єму (V плесно-фаланговий та проксимальний міжфаланговий суглоб ІІ пальця стопи).

Характеризуючи стан суглобових щілин задніх кінцівок у щурів, слід зазначити, що розвиток АА призвів до значного зменшення ширини суглобових щілин у середньому на 58,8 % відносно значень інтактних тварин. Це цілком узгоджується з даними літератури про зміни структурної організації суглобів при ревматоїдному артриті [21–23]. Варто зазначити, що у І і ІІ плесно-фалангових суглобах та проксимальному міжфаланговому суглобі І пальця стопи нами було виявлено повний анкілоз, а в ІІІ–V плесно-фалангових суглобах ширина суглобової щілини не перевищувала 0,2 мм, що було більш ніж вдвічі нижче за показники інтактних тварин.

На тлі монотерапії ібупрофеном було відмічено збільшення ширини суглобової щілини всіх суглобів, проте, на тлі

Таблиця

Об'єм суглобів задньої кінцівки щурів з моделлю ад'ювантного артриту під впливом ібупрофену та його комбінації з вінбороном за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії, мм^3 ($M \pm m$, або $Me [LQ; UQ]$, $n = 7$)

№ з/п	Умова досліджу		I група	II група	III група	IV група
	Назва суглоба	Інтактні шури	Ад'ювантний артрит без лікування (контроль)	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш)	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш) + Вінборон (11 мг/кг, в/ш)	
1	Перший заплесно-плесновий суглоб (<i>art. tarsometatarsae</i> I)	5,26 ± 0,57	12,77 ± 1,04 p ₁ < 0,001* (+142,6 %)	10,09 ± 1,11 p ₁ = 0,002* p ₂ = 0,1 (-21,0 %)	8,46 ± 0,79 p ₁ = 0,007* p ₂ = 0,006* (-33,8 %) p ₃ = 0,3	
2		5,20 ± 1,01	13,63 ± 1,80 p ₁ = 0,002* (+162,0 %)	10,22 ± 1,49 p ₁ = 0,02* p ₂ = 0,17 (-25,0 %)	8,48 ± 0,64 p ₁ = 0,02* p ₂ = 0,02 (-37,8 %) p ₃ = 0,3	
3	Перший плесно-фаланговий суглоб (<i>art. metatarsophalangeae</i> I)	3,00 [2,83; 3,92]	6,92 [5,83; 7,38] p ₁ = 0,004* (+130,6 %)	6,23 [5,81; 6,73] p ₁ = 0,015* p ₂ = 0,34 (-10,0 %)	3,86 [2,92; 4,45] p ₁ = 0,52 p ₂ = 0,06 (-44,3 %) p ₃ = 0,06	
4	Другий плесно-фаланговий суглоб (<i>art. metatarsophalangeae</i> II)	5,38 [4,71; 5,81]	9,12 [7,78; 9,96] p ₁ = 0,003* (+69,4 %)	5,89 [4,82; 8,64] p ₁ = 0,65 p ₂ = 0,11 (-35,5 %)	5,38 [4,83; 6,10] p ₁ = 0,85 p ₂ = 0,7 (-41,0 %) p ₃ = 0,7	
5	Третій плесно-фаланговий суглоб (<i>art. metatarsophalangeae</i> III)	4,22 [3,64; 5,61]	8,74 [6,60; 9,94] p ₁ = 0,013* (+107,1 %)	5,65 [4,77; 5,78] p ₁ = 0,14 p ₂ = 0,02* (-35,3 %)	4,42 [3,86; 4,71] p ₁ = 0,85 p ₂ = 0,07 (-49,4 %) p ₃ = 0,07	
6	Четвертий плесно-фаланговий суглоб (<i>art. metatarsophalangeae</i> IV)	4,83 [4,64; 5,22]	8,36 [6,72; 9,14] p ₁ = 0,04* (+73,0 %)	5,02 [4,45; 8,76] p ₁ = 0,07 p ₂ = 0,34 (-39,9 %)	4,99 [4,43; 6,13] p ₁ = 0,95 p ₂ = 0,52 (-40,3 %) p ₃ = 0,52	

№ з/п	Умова досліджу	І група				ІІ група		ІІІ група		ІV група	
		Інтактні шури		Ад'ювантний артрит без лікування (контроль)		Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш)		Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш)		Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш) + Вінборон (11 мг/кг, в/ш)	
7	П'ятий плесно-фаланговий суглоб (art. metatarsophalangeae V)	3,51 ± 0,38		8,20 ± 0,57 $p_1 < 0,001^*$ (+133,5 %)		4,44 ± 0,56 $p_1 = 0,19$ $p_2 < 0,001^*$ (-45,8 %)		4,05 ± 0,47 $p_1 = 0,39$ $p_2 = 0,001$ (-50,6 %) $p_3 = 0,61$			
8	Проксимальний міжфаланговий суглоб першого пальця стопи (art. interphalangeae proximalis I)	1,96 ± 0,21		2,88 ± 0,53 $p_1 = 0,13$ (+46,4 %)		1,93 ± 0,22 $p_1 = 0,90$ $p_2 = 0,12$ (-33,0 %)		1,69 ± 0,24 $p_1 = 0,41$ $p_2 = 0,06$ (-41,1 %) $p_3 = 0,48$			
9	Проксимальний міжфаланговий суглоб другого пальця стопи (art. interphalangeae proximalis II)	2,35 ± 0,19		3,04 ± 0,50 $p_1 = 0,22$ (+29,5 %)		2,86 ± 0,28 $p_1 = 0,16$ $p_2 = 0,75$ (-6,1 %)		2,62 ± 0,39 $p_1 = 0,54$ $p_2 = 0,51$ (-13,9 %) $p_3 = 0,63$			
10	Проксимальний міжфаланговий суглоб третього пальця стопи (art. interphalangeae proximalis III)	2,09 ± 0,12		3,30 ± 0,39 $p_1 = 0,01^*$ (+58,1 %)		2,49 ± 0,25 $p_1 = 0,18$ $p_2 = 0,1$ (-24,6 %)		2,27 ± 0,42 $p_1 = 0,68$ $p_2 = 0,1$ (-31,1 %) $p_3 = 0,67$			
11	Проксимальний міжфаланговий суглоб четвертого пальця стопи (art. interphalangeae proximalis IV)	1,98 ± 0,09		3,13 ± 0,29 $p_1 = 0,003^*$ (+51,5 %)		3,04 ± 0,55 $p_1 = 0,08$ $p_2 = 0,89$ (-18,3 %)		2,45 ± 0,37 $p_1 = 0,24$ $p_2 = 0,17$ (-33,7 %) $p_3 = 0,38$			
12	Проксимальний міжфаланговий суглоб п'ятого пальця стопи (art. interphalangeae proximalis V)	1,46 ± 0,22		2,50 ± 0,12 $p_1 = 0,001^*$ (+77,8 %)		2,17 ± 0,24 $p_1 = 0,05^*$ $p_2 = 0,25$ (-17,6 %)		1,92 ± 0,34 $p_1 = 0,27$ $p_2 = 0,14$ (-25,6 %) $p_3 = 0,56$			

Примітка. p_1 – рівень статистичної значущості відносно інтактних тварин; p_2 – рівень статистичної значущості відносно контрольних тварин; p_3 – рівень статистичної значущості відносно групи монотерапії ібупрофеном, *статистично достовірні відмінності ($p < 0,05$ (статистична значущість $P \geq 95,0$ %)).

комбінованого застосування ібупрофену та вінборону нами було відмічено більш виразне збільшення ширини суглобових щілин, яка практично співставлялась з показниками інтактних тварин, що вказує на здатність вінборону потенціювати протизапальні властивості ібупрофену.

Заслуговує на увагу те, що в міжфалангових суглобах на тлі лікування ступінь збільшення ширини суглобових щілин був найвиразнішим у суглобах з найбільшим зниженням зазначеного показника в тварин з АА без лікування.

Натомість у плесно-заплеснових суглобах нами було відмічено протилежну залежність: лікувальна ефективність була нижчою в суглобах по мірі збільшення інтенсивності звуження суглобової щілини на тлі розвитку АА в щурів і навпаки. Вважаємо, що підґрунтям цьому є особливості анатомічної організації плесно-заплеснових суглобів, зокрема, проходженням глибокої підшовової артерії (arteria plantaris profunda) та її тильних пальцевих гілок (arteria metatarsales dorsales I-IV) у безпосередній близькості до суглобових капсул зазначених суглобів, що зумовлює трофічну спорідненість та спільні шляхи міграції антиген-скомпроментованих Т-хелперів.

Таким чином, отримані результати

вказують на доцільність оцінки проти-запальної активності за ступенем звуження ширини суглобових щілин плесно-фалангових суглобів нижніх кінцівок. Це дозволяє дати інтегральну характеристику спрямованості проти-запальної активності з урахуванням тісної функціональної залежності суглобів стопи між собою.

Крім того, нами було відмічено зниження щільності кісткової тканини (ЩКТ) у щурів з АА на 28 добу експерименту, що вказує на розвиток остеопору (рис. 3), який відноситься до найранніших симптомів променевої діагностики РА і визнається фахівцями як діагностичний критерій цього захворювання [21, 24–25].

Так, розвиток АА у щурів на 28 добу експерименту супроводжувався статистично вірогідним ($p < 0,05$) зниженням ЩКТ проксимального епіфіза II плеснової кістки на 22,4 % та зниженням аналогічного показника дистального епіфіза першої фаланги II пальця стопи на 16,6 % відносно показників інтактних тварин і становив відповідно $(1237,6 \pm 120,3)$ (95 % довірчий інтервал (95 % ДІ): 1001,8–1473,4) НУ та $(1056,0 \pm 74,9)$ (95 % ДІ: 909,3–1202,7) НУ відповідно (рис. 3, 4).

За даними літератури, мікробні антигени Mtb, які вивільняються з

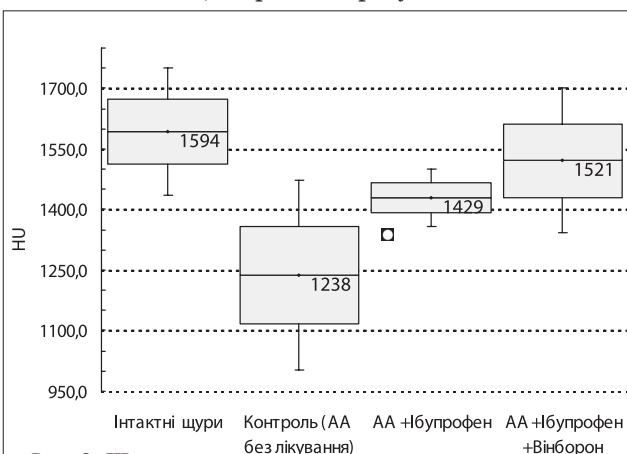


Рис. 3. Щільність кісткової тканини проксимального епіфіза II плеснової кістки в щурів з ад'ювантним артритом під впливом ібупрофену та його комбінацій з вінбороном за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії, НУ (одиниці Хаунсфілда)

Примітка. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал. Горизонтальна лінія та число всередині боксу – середнє арифметичне значення.

• – $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин. Ймовірність похибки міжгрупових відмінностей: $p_{1,2} = 0,03$; $p_{1,3} = 0,09$; $p_{1,4} = 0,6$; $p_{2,3} = 0,15$; $p_{2,4} = 0,09$; $p_{3,4} = 0,37$ (індексами вказано номери груп, між якими проведено порівняння).

СФА, всмоктуються та транспоруються до регіонарних дренуючих лімфовузлів і селезінки, де антиген-презентуючі клітини (antigen-presenting cell – CPA) представляють ці антигени Т-лімфоцитам, що призводить до їхньої активації та проліферації. Антиген-скомпроментовані Т-хелпери ($CD4^+$ Т-лімфоцити) 1-го типу (T_H1) мігрують до органів-мішеней та спричиняють системне вивільнення прозапальних цитокінів та RANKL. Відомо, що «RANKL/RANK» взаємодії фізіологічно блокуються остеопротегерином (osteoprotegerin – OPG), а співвідношення RANKL-OPG регулює остеокластогенез, що, у свою чергу, забезпечує резорбцію кісткової тканини, тому будь-яке порушення цього співвідношення може призводити до остеолізу [11, 12].

На тлі монотерапії ібупрофеном ЩКТ дистального епіфіза II плеснової кістки збільшилась на 15,5 %, а проксимального епіфіза першої фаланги II пальця стопи – на 4,8 %. Комбіноване застосування ібупрофену та вінборону призвело до збільшення ЩКТ проксимального епіфіза II плеснової кістки на 22,9 %, а дистального епіфіза першої фаланги II пальця стопи – на 19,4 % відносно показників тварин з АА без лікування і становила відповідно ($1521,1 \pm 91,2$) (95 % ДІ: 1342,5–

1699,8) НУ та ($1260,9 \pm 81,1$) (95 % ДІ: 1101,9–1419,8) НУ (рис. 3, 4) Виявлені зміни вказують на більш виразну спроможність ібупрофену та вінборону при їхньому комбінованому застосуванні пригнічувати розвиток остеопенічного синдрому порівняно з монотерапією ібупрофеном на моделі АА у щурів.

Висновки

1. Уперше запропоновано та доведено інформативність інтегрального підходу до оцінки протизапальної активності лікарських засобів шляхом геометричного моделювання об'єму суглобів за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії та визначення ширини суглобових щілин плесно-фалангових суглобів на моделі експериментального ревматоїдного артрити у щурів.
2. Аналіз результатів конусно-променевої комп'ютерної томографії та цифрової рентгенографії показав, що на тлі одночасного застосування ібупрофену та вінборону відмічається тенденція до посилення протизапальної дії досліджуваного антифлогістика на вражені ад'ювантним артритом суглоби щурів. На це вказувало зменшення об'єму суглобів задніх кінцівок у середньому на 33,8 % відносно показників контрольних тварин

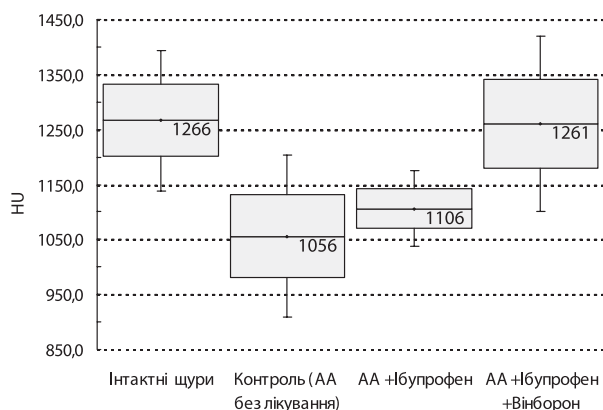


Рис. 4. Щільність кісткової тканини дистального епіфіза першої фаланги II пальця стопи в щурів з ад'ювантним артритом під впливом ібупрофену та його комбінацій з вінбороном за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії, НУ (одиниці Хаунсфілда)

Примітка. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний. Бокс включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал. Горизонтальна лінія та число всередині боксу – середнє арифметичне значення. Ймовірність похибки міжгрупових відмінностей (індекси відповідають номерам груп порівняння): $p_{1-2} = 0,06$; $p_{1-3} = 0,052$; $p_{1-4} = 0,96$; $p_{2-3} = 0,56$; $p_{2-4} = 0,09$; $p_{3-4} = 0,11$ (індексами вказано номери груп, між якими проведено порівняння).

та практично повне відновлення ширини суглобових щілин досліджуваних суглобів. Крім того, комбіноване застосування ібупрофену та вінборону призводить до більш виразного зменшення ознак розвитку остеопорозу при ад'ювантному артриті в

щурів. На це вказувало збільшення ($p = 0,09$) щільності кісткової тканини проксимального та дистального епіфізів II плеснової кістки на 22,9 та 19,4 % відносно показників нелікованих тварин на 28 добу експерименту.

1. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / А. Е. Каратеев, Н. Н. Яхно, Л. Б. Лазебник [и др.]. – Москва : ИМА-ПРЕСС, 2009. – 168 с.
2. Клинические рекомендации. Ревматология; под ред. Е. Л. Насонова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 288 с.
3. Степанюк Н. Г. Ефективність вінборону при еразивно-виразкових ушкодженнях гастродуоденальної зони : дис. на здобуття наук. ступеня кандидата медичних наук; спец. «Клінічна фармакологія» / Степанюк Наталія Георгіївна; ВДМУ ім. М.І. Пирогова. – Київ, 2002. – 184 с.
4. Каратеев А. Е. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 и «защищенные» нестероидные противовоспалительные препараты: два метода профилактики лекарственных осложнений / А. Е. Каратеев // Клиническая медицина. – 2014. – № 8. – С. 54–61.
5. Вялов С. С. Восстановление слизистой желудочно-кишечного тракта или снижение кислотности желудка? Приоритеты в лечении / С. С. Вялов // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2016. – № 15. – С. 24–33.
6. Гладких Ф. В. Характеристика протизапальної та знеболюючої активності ібупрофену та його комбінації з вінбороном на моделі ад'ювантного артриту у щурів / Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк // Вісник наукових досліджень. – 2015. – № 2. – С. 108–111. – Режим доступу: <http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/visnyk-nauk-dos/article/view/5617> – doi: 10.11603/2415-8798.2015.2.5617
7. Bendele A. M. Animal models of rheumatoid arthritis / A. M. Bendele // J. Musculoskel. Neuron Interact. – 2001. – № 1 (4). – P. 377–385.
8. Freund J. Some aspects of active immunization / J. Freund // Annual Review of Microbiology. – 1947. – V. 1. – P. 291–308.
9. Сигидин Я. А. Диффузные болезни соединительной ткани (Системные ревматические заболевания): Руководство для врачей / Я. А. Сигидин, Н. Г. Гусева, М. М. Иванова. – Москва : Издат. ОАО «Медицина», 2004. – 640 с.
10. Павлюк-Гаврилова Г. П. Особливості фармакодинаміки диклофенаку та німесулідів за умов комбінованого застосування з амлодипіном на моделі ревматоїдного артриту : дис. на здобуття наук. ступеня кандидата медичних наук; спец. «Фармакологія» / Павлюк-Гаврилова Ганна Василівна; ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». – Київ, 2016. – 151 с.
11. Nanjundaiah S. M. Mediators of inflammation-induced bone damage in arthritis and their control by herbal products / S. M. Nanjundaiah, B. Astry, K. D. Moudgil // Evid Based Complement Alternat. Med. – 2013. – № 2013: 518094. – doi: 10.1155/2013/518094.
12. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN- γ / H. Takayanagi, K. Ogasawara, S. Hida [et al.] // Nature. – 2000. – V. 408. – № 6812. – P. 600–605.
13. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко [та ін.]. – Київ : ВД «Авіцена», 2002. – 156 с.
14. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ : ВД «Авіцена», 2001. – 527 с.
15. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513–1516.
16. Aurell Y. Work in progress: cone beam computed tomography (CBCT or extremity CT) – a new tool for evaluation of erosions in patients with rheumatoid arthritis / Y. Aurell, M. Malac, K. Forslind // European Society of Musculoskeletal Radiology. – 2014. – <http://dx.doi.org/10.1594/essr2014/P-0028>. – DOI: 10.1594/essr2014/P-0028
17. Al-Ekrish A. A comparative study of the accuracy and reliability of multidetector computed tomography and cone beam computed tomography in the assessment of dental implant site dimension / A. A. Al-Ekrish, M. Ekram // Dentomaxillofacial Radiology. – 2011. – № 40. – P. 67–75.
18. Gulsahi A. The Assessment of Bone Density Differences between Conventional and Bone-Condensing Techniques using Dual Energy X-Ray Absorptiometry and Radiography / A. Gulsahi, C. S. Paksoy, N. Yazicioglu // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2007. – № 104. – P. 692–98.
19. Van der Heijde D. Radiographic imaging: «gold standard» for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis / D. Van der Heijde // Rheumatology. – 2000. – V. 39. – P. 9–16. – DOI: 10.1038/35046102.
20. Zar J. H. Biostatistical analysis (5 ed.). – Prentice-Hall, Englewood. Cliffs N. J. – 2014. – 751 p.
21. Смирнов А. В. Рентгенологическая диагностика изменений в костях и суставах стоп при ревматических заболеваниях / А. В. Смирнов // Consilium medicum. – 2005. – № 7 (8). – С. 608–613.
22. Смирнов А. В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита. – Москва : ИМА-ПРЕСС, 2009. – 58 с.

23. Kaimal V. Rheumatoid Arthritis: Preclinical Imaging Therapeutic Potential / J. A. Cornicelli, V. Kaimal // European Pharmaceutical Contractor. – 2011. – № 11. – P. 149. – <http://www.samedanltd.com/magazine/11/issue/149/article/2898>
24. Васильев А. Ю. Возможности конусно-лучевой компьютерной томографии в оценке состояния костей и суставов кисти / А. Ю. Васильев, Н. Н. Блинов, Е. А. Егорова // Радиология-Практика. – 2012. – № 6. – С. 54–61.
25. Раскина Т. А. Оценка состояния костной ткани методом компьютерной томографии у больных ревматоидным артритом / Т. А. Раскина, А. В. Ушаков // Науч.-практ. ревматология. – 2002. – № 1. – С. 20–22.

Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк, В. О. Студент, Я. Я. Погребенник, Б. Є. Юркевич
Оцінка ефективності лікування експериментального ревматоїдного артриту
ібупрофеном та його комбінацією з вінбороном за даними конусно-променевої
комп'ютерної томографії та цифрової рентгенографії задніх кінцівок щурів

У попередніх дослідженнях було доведено ефективність комбінованого застосування ібупрофену ((RS)-2-(4-ізобутилфеніл) пропіонова кислота) та вітчизняного лікарського засобу з політропними фармакологічними ефектами вінборону (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид), якому притаманна низка цінних фармакологічних властивостей з метою потенціювання протизапальної та анагетичної активностей і зниження гастротоксичності зазначеного нестероїдного антифлогістика.

Мета дослідження – охарактеризувати за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії та цифрової рентгенографії вплив монотерапії ібупрофеном та його комбінованого застосування з вінбороном на морфофункціональний стан кістково-суглобової системи задніх кінцівок щурів з експериментальним ревматоїдним артритом.

Проведене дослідження показало, що субплантарна інокуляція повного ад'юванта Фрейнда призвела до збільшення на 28 добу експерименту об'єму досліджуваних суглобів задніх кінцівок майже вдвічі (+ 90,1 %) відносно показників інтактних щурів. Монотерапія ад'ювантного артриту в щурів ібупрофеном з 14 по 28 добу експерименту призвела до зменшення інтенсивності запального процесу. На це вказувало статистично вірогідне зменшення об'єму суглобів задніх кінцівок у середньому на 26,0 % відносно показників нелікованих тварин. На тлі комбінованого застосування ібупрофену та вінборону нами було відмічено найбільший регрес запального процесу. На це вказувало зменшення об'єму суглобів на тлі комбінованого лікування щурів з експериментальним ревматоїдним артритом у середньому на 33,8 % відносно показників тварин контрольної групи.

Розвиток ад'ювантного артриту призвів до значного зменшення ширини суглобових щілин у середньому на 58,8 % відносно значень інтактних тварин. На тлі монотерапії ібупрофеном було відмічено збільшення ширини суглобової щілини всіх суглобів, проте, на тлі комбінованого застосування ібупрофену та вінборону було відмічено найвиразніше збільшення ширини суглобових щілин, яка практично співставлялась з показниками інтактних тварин.

Крім того, встановлено, що на тлі монотерапії ібупрофеном щільність кісткової тканини дистального епіфіза II плеснової кістки збільшилась на 15,5 % відносно показників тварин контрольної групи. Комбіноване застосування ібупрофену та вінборону призвело до збільшення зазначеного показника на 22,9 % відносно значень тварин з експериментальною патологією без лікування. Виявлені зміни вказують на більшу ефективність ібупрофену та вінборону при їхньому комбінованому застосуванні пригнічувати розвиток остеопенічного синдрому порівняно з монотерапією ібупрофеном на моделі ад'ювантного артриту в щурів.

Ключові слова: вінборон, ібупрофен, ад'ювантний артрит, конусно-променева томографія, цифрова рентгенографія

Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк, В. Е. Студент, Я. Я. Погребенник, Б. Е. Юркевич
Оценка эффективности лечения экспериментального ревматоидного артрита
ибупрофеном и его комбинацией с винбороном по данным конусно-лучевой
компьютерной томографии и цифровой рентгенографии задних конечностей крыс

В предыдущих исследованиях была доказана эффективность комбинированного применения ибупрофена ((RS) -2- (4-изобутилфенил) пропионовая кислота) и отечественного лекарственного средства с политропными фармакологическими эффектами вінборона (2-фенил-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид), которому присущ ряд ценных фармакологических свойств с целью потенцирования противовоспалительной и анальгетической активностей и снижения гастротоксичности указанного нестероидного антифлогистика.

Цель исследования – охарактеризовать по данным конусно-лучевой компьютерной томографии и цифровой рентгенографии влияние монотерапии ибупрофеном и его комбинированного применения с вінбороном на морфофункціональное состояние костно-суставной системы задних конечностей крыс с экспериментальным ревматоидным артритом.

Проведенное исследование показало, что субплантарная инокуляция полного адьюванта Фрейнда привела на 28 сут эксперимента к увеличению объема исследуемых суставов задних конечностей почти вдвое (+ 90,1 %) относительно показателей интактных крыс. Монотерапия адьювантного артрита у крыс ибупрофеном с 14 по 28 сут эксперимента привела к уменьшению интенсивности воспалительного процесса. На это указывало статистически достоверное уменьшение объема суставов задних конечностей в среднем на 26,0 % относительно показателей нелеченых животных. На фоне комбинированного применения ибупрофена и винборона был отмечен наибольший регресс воспалительного процесса. На это указывало уменьшение объема суставов на фоне комбинированного лечения крыс с экспериментальным ревматоидным артритом в среднем на 33,8 % относительно показателей животных контрольной группы.

Развитие адьювантного артрита привело к значительному уменьшению ширины суставных щелей в среднем на 58,8 % относительно значений у интактных животных. На фоне монотерапии ибупрофеном было отмечено увеличение ширины суставной щели всех суставов, однако на фоне комбинированного применения ибупрофена и винборона было отмечено отчетливое увеличение ширины суставных щелей, которая практически сопоставлялась с показателями интактных животных.

Кроме того, установлено, что на фоне монотерапии ибупрофеном плотность костной ткани дистального эпифиза II плюсневой кости увеличилась на 15,5 % относительно показателей животных контрольной группы. Комбинированное применение ибупрофена и винборона привело к увеличению указанного показателя на 22,9 % в сравнении со значениями у животных с экспериментальной патологией без лечения. Обнаруженные нами изменения указывают на более выраженную способность ибупрофена и винборона при их комбинированном применении подавлять развитие остеопенического синдрома по сравнению с монотерапией ибупрофеном на модели адьювантного артрита у крыс.

Ключевые слова: винборон, ибупрофен, адьювантный артрит, конусно-лучевая томография, цифровая рентгенография

F. V. Hladkykh, N. H. Stepaniuk, V. O. Student, Ya. Ya. Pogrebennyk, B. E. Yurkevych
Evaluation of the efficacy of treatment of experimental rheumatoid arthritis with ibuprofen and its combination with vinboron according to Cone-beam computed tomography and digital radiography of the hind limbs of rats

In previous studies it was proven the effectiveness of combined use of ibuprofen ((RS) -2-(4-izobutilfenil) propionic acid) and the drug with polotropic pharmacological effects vinboron (2-phenyl-3-carboxy-4-dimethylaminomethyl-5-oxy-benzofuran hydrochloride), which is inherent in a number of valuable pharmacological properties with the aim of potentiating the anti-inflammatory and analgetic activity and reduction of gastrotoxicity of non-steroid antiphlogistic.

The aim of the study is to describe according to Cone-beam computed tomography and digital radiography impact mono-therapy of ibuprofen and its combined application with vinboron on morphofunctional state of osteo-articular system hind limbs of rats with experimental rheumatoid arthritis.

The research has shown that subplantarily inoculation of Freund's adjuvant in 28 day experiment led to the nearly doubled increasing of hind-limbs (+ 90,1 %) relative to indicators of intact rats. Monotherapy of adjuvant arthritis in rats with ibuprofen from 14 till 28 day of experiment led to decrease in the intensity of the inflammatory process. It showed a statistically reliable decrease limbs on average of 26,0 % relative to indicators of untreated animals. Under combined use of ibuprofen and vinboron it has been noted the largest setback of the inflammatory process. It showed decrease in hind-limbs on the background of combined treatment of rats with experimental rheumatoid arthritis an average of 33,8 % relative to indicators of animals in the control group.

The development of adjuvant arthritis led to a significant reduction of the width of cracks in the hind-limbs average of 58,8 % compared to values of the intact animals. Under monotherapy with ibuprofen it was observed the increasing the width of the joint space of all joints, however, with the combination of ibuprofen and vinboron it was noted an increase in the width of the joint cracks, that almost was compared to the intact animals.

In addition it was found that the monotherapy with ibuprofen increased the density of bones to 15,5 % compared with animals in the control group. The combination of ibuprofen and vinboron resulted in an increase of 22,9 % compared with values in animals with experimental pathology without treatment. Detected changes indicated a more expressive ability of ibuprofen and vinboron under their combined application to suppress the development of osteopenic syndrome compared with monotherapy by ibuprofen on the model of adjuvant arthritis by rats.

Key words: vinboron, ibuprofen, adjuvant arthritis, cone-beam tomography, digital radiography

Надійшла: 8 листопада 2016 р.

Контактна особа: Гладких Федір Володимирович, лікар, КП «Козятинська центральна районна лікарня Вінницької обласної Ради», буд. 9, вул. Винниченка, м. Козятин, Вінницька обл., 22100.
Тел.: +38 0 97 707 25 50. Електронна пошта: fedir.hladkykh@gmail.com

И. В. Гринь¹, Т. В. Звягинцева², В. В. Гринь³

Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на содержание метаболитов оксида азота при экспериментальном термическом ожоге

¹Харьковский национальный медицинский университет

²Государственное предприятие «Государственный экспертный центр
Министерства здравоохранения Украины», г. Киев

³ФГБОУ ВП «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения России»

Ключевые слова: метаболиты оксида азота, термический ожог, мазь тиотриазолина с наночастицами серебра

Ожоги представляют глобальную проблему в области здравоохранения. По оценкам ВОЗ, в мире ежегодно погибает 265 тыс. человек, а не смертельные ожоги являются одной из основных причин заболеваемости и инвалидности [1].

Известно, что ожог сопровождается активацией образования свободных радикалов кислорода и оксида азота (NO), с которыми связывают формирование вторичного иммунодефицитного состояния. NO является важнейшим фактором неспецифического иммунитета, необходимым для осуществления регуляторных цитопротекторных процессов на уровне органелл клетки и всего организма и участвующем в антимикробной защите [2–4]. Недостаточная продукция NO приводит к нарушениям сердечно-сосудистой и других систем организма, а избыточная продукция NO активирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и другие механизмы тканевого повреждения [5, 6].

Несмотря на то, что арсенал современных мазевых лекарственных средств насчитывает несколько десятков наименований, проблема лечения ран после термического повреждения далека от своего решения, поэтому актуальным является поиск и создание новых препаратов с антиоксидантной, противовоспалительной и репаративной актив-

ностью. Такими свойствами обладает мазь тиотриазолина [7, 8]. Перспективным направлением фармакологии является усиление уже известных свойств лекарственных средств и придание им новых свойств путем включения наночастиц, в частности, наночастиц серебра (НЧС) [9, 10]. Недавно была создана новая субстанция, содержащая тиотриазолин и НЧС [11, 12]. Субстанция получена в Международном центре электронно-лучевых технологий Института электросварки имени Е. О. Патона НАН Украины (метод получения НЧС, предложенный академиком Б. А. Мовчаном [13], состоит в электронно-лучевом выпаривании и конденсации веществ в вакууме). На основе субстанции совместно с ОАО «Химфармзавод «Червона зірка» изготовлена мазь тиотриазолина, которая содержит НЧС [11, 12]. Ранее нами был обнаружен положительный эффект мази на заживление ожоговой раны, нормализацию уровня продуктов ПОЛ и антиоксидантную защиту [14, 15]. Одним из механизмов ранозаживляющего эффекта исследуемой мази может быть стабилизирующее влияние на систему NO.

Цель исследования – оценить влияние мази тиотриазолина с НЧС на содержание метаболитов оксида азота в очаге повреждения при экспериментальном термическом ожоге.

Материалы и методы. Исследования проводены на 126 крысах популяции WAG массой 200–250 г. В качестве препаратов сравнения использовали широко применяемые для лечения

ожоговой раны «Мазь тиотриазолина 2 %» (ОАО «Химфармзавод «Червона зірка», Украина), «Мазь метилурациловая 10 %» (ОАО «Нижфарм», Российская Федерация), мазь «Сулфатиазол серебра» (Фармзавод Ельфа А.О., Польша). Животные были разделены на 6 групп, в каждой группе по 6 крыс: 1 группа – интактные; 2 – ожог без лечения (контроль); 3 – ожог + «Мазь тиотриазолина 2 %», 4 – ожог + «Мазь метилурациловая 10 %»; 5 – ожог + мазь «Сулфатиазол серебра»; 6 – ожог + мазь тиотриазолина 2 % с НЧС (0,00081 %) [13], основная группа. Данная концентрация определена в результате скрининговых исследований противовоспалительного действия мази с различной концентрацией НЧС. Животным 2–6 групп на предварительно выстриженном участке спины под барбамилловым наркозом вызывали термический ожог площадью 400 мм² прибором с установленной температурной шкалой и электропаяльником, на конце которого крепится металлическая насадка в модификации А. В. Кривошапки и Т. В. Звягинцевой [16]. Время экспозиции нагретой до 200 °С контактной пластинки составляло 10 с, что позволяло вызывать ожог III В степени. Мази наносили тонким слоем из расчета 400 мг/кг (8 мг/см²) сразу после термического воздействия и ежедневно (один раз в день) в течение последующих 28 сут. Животных выводили из эксперимента в соответствии с правилами биоэтики на 7, 14, 21 и 28 сут.

В очаге повреждения исследовали содержание суммарных метаболитов NO, нитрит-аниона и нитратов. Определение содержания суммарных метаболитов NO и нитрит-аниона проводили после осаждения белков этиловым спиртом. Навеску ткани 50 мг гомогенизировали в 1 мл этилового 96 % спирта, затем пробы центрифугировали 15 мин при 2000 об/мин. Определение содержания суммарных метаболитов NO проводили по методу L. C. Green с соавт. в модификации В. А. Метельской и Н. Г. Гумановой [17]. Определение содержания нитрит-аниона проводили по Т. В. Звягиной [18]. Содержание нитратов высчитывали по разности

показателей суммарных метаболитов и нитрит-аниона.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ «STATISTICA® Windows 6.0» (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5), а также «Microsoft Office Excel 2003». Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm m$). Сравнение параметров этих величин проводили с помощью t-теста для парных измерений. Для сравнительного анализа двух независимых выборок из дисперсии ненормального распределения использовали U-тест Манна-Уитни. Множественные сравнения проводили с помощью рангового критерия Крускала-Уоллиса. Различия считали статистически достоверными, если величина $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что заживление ожоговой раны у крыс без лечения сопровождалось выраженным и длительным (на протяжении 28 сут) повышением содержания суммарных метаболитов NO в очаге повреждения в сравнении с интактными животными ($p \leq 0,05$) (табл. 1).

Содержание нитрит-аниона и нитратов в коже животных также было повышено на протяжении всего периода эксперимента. Максимальное повышение содержания нитрит-аниона наблюдалось на 7 сутки: в 4,2 раза превышало соответствующие показатели в группе интактных животных (табл. 2); максимальное содержание нитратов также отмечалось на 7 сут (превышало норму на 200 %) (табл. 3).

Таким образом, термический ожог сопровождается длительным и стойким повышением содержания всех метаболитов NO в очаге без восстановления даже к 28 сут. Накопление метаболитов NO в очаге термического повреждения обнаружено и в других исследованиях [2, 19].

Под влиянием мази тиотриазолина наблюдали постепенное снижение содержания суммарных метаболитов NO, нитрит-аниона и нитратов в очаге повреждения. Максимальное снижение данных показателей относительно

Таблица 1

Содержание суммарных метаболитов оксида азота в очаге повреждения у крыс при термическом ожоге и применении мази тиотриазолина с наночастицами серебра, мкмоль/г ($M \pm m$)

Группа животных	Срок наблюдения, сут			
	7	14	21	28
Интактные	18,36 ± 2,36			
Ожог, контроль	59,23 ± 5,91*	38,33 ± 4,23*	35,23 ± 3,61*	27,80 ± 2,48*
Ожог + мазь тиотриазолина	39,45 ± 2,72**	27,97 ± 1,99**	25,43 ± 2,93**	19,77 ± 0,85#
Ожог + мазь метилурациловая	42,55 ± 5,71**	30,63 ± 2,76**	26,19 ± 1,89**	18,88 ± 1,63#
Ожог + мазь сульфатазол серебра	44,02 ± 3,01**	31,97 ± 3,02**	25,06 ± 1,59**	20,35 ± 1,44#
Ожог + мазь тиотриазолина с НЧС	40,92 ± 2,22**	24,29 ± 1,59**^Δ&	20,50 ± 2,02**^Δ&	18,37 ± 1,44#&

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * $p \leq 0,05$ – достоверность отличий по сравнению с интактными, # $p \leq 0,05$ – достоверность отличий по сравнению с контролем, ** $p \leq 0,05$ – достоверность отличий мази тиотриазолина с НЧС по сравнению с мазью тиотриазолина, ^ $p \leq 0,05$ – достоверность отличий мази тиотриазолина с НЧС по сравнению с мазью метилурациловой, & $p \leq 0,05$ – достоверность отличий мази тиотриазолина с НЧС по сравнению с мазью сульфатазол серебра.

контрольной группы обнаруживалось на 7 сут. Восстановление концентрации суммарных метаболитов NO, нитрит-аниона и нитратов в очаге происходило к 28 сут. Направленность изменений содержания метаболитов NO под влиянием мази метилурациловой была аналогична наблюдаемой при действии мази тиотриазолина. Тенденцию к снижению концентрации метаболитов NO в динамике заживления с некоторым запаздыванием отмечали и при использовании мази сульфатазол серебра (табл. 1–3). Применение исследуемой мази тиотриазолина с НЧС оказало

наиболее выраженное влияние на концентрацию всех метаболитов NO в очаге. Так, на 21 сут содержание суммарных метаболитов NO в коже не отличалось от показателей интактных животных (табл. 1). Концентрация нитрит-аниона также восстанавливалась к 21 сут. Использование мази тиотриазолина с НЧС приводило к достоверному снижению содержания нитрит-аниона в очаге повреждения относительно всех референтных препаратов во все сроки наблюдения (табл. 2). Применение мази тиотриазолина с НЧС привело к восстановлению содержания

Таблица 2

Содержание нитрит-аниона в очаге повреждения у крыс при термическом ожоге и применении мази тиотриазолина с наночастицами серебра, мкмоль/г ($M \pm m$)

Группа животных	Срок наблюдения, сут			
	7	14	21	28
Интактные	4,33 ± 1,24			
Ожог, контроль	18,02 ± 2,37*	12,17 ± 1,33*	11,10 ± 1,12*	8,35 ± 1,03*
Ожог + мазь тиотриазолина	9,26 ± 1,34**	6,86 ± 1,09**	6,17 ± 0,64**	4,75 ± 0,60#
Ожог + мазь метилурациловая	10,36 ± 1,24**	8,51 ± 0,87**	6,52 ± 0,72**	4,22 ± 0,44#
Ожог + мазь сульфатазол серебра	10,25 ± 1,53**	8,09 ± 0,60**	5,59 ± 0,46**	4,71 ± 0,30#
Ожог + мазь тиотриазолина с НЧС	9,06 ± 0,93**	7,84 ± 1,08**	4,75 ± 0,41**^Δ&	4,32 ± 0,53#

Содержание нитратов в очаге повреждения у крыс при термическом ожоге и применении мази тиотриазолина с наночастицами серебра, мкмоль/г ($M \pm t$)

Группа животных	Срок наблюдения, сут			
	7	14	21	28
Интактные	14,03 $\pm$ 2,62			
Ожог, контроль	41,22 $\pm$ 3,28*	26,16 $\pm$ 2,5*	24,18 $\pm$ 1,87*	19,46 $\pm$ 1,72*
Ожог + мазь тиотриазолина	30,19 $\pm$ 2,32*#	21,12 $\pm$ 1,75*#	19,27 $\pm$ 1,66*#	15,02 $\pm$ 1,13#
Ожог + мазь метилурациловая	32,19 $\pm$ 2,43*#	22,13 $\pm$ 1,56*#	19,68 $\pm$ 0,98*#	14,67 $\pm$ 0,79#
Ожог + мазь сульфатазид серебра	33,78 $\pm$ 2,76*#	23,88 $\pm$ 2,21*	19,47 $\pm$ 1,73*#	15,64 $\pm$ 1,52*
Ожог + мазь тиотриазолина с НЧС	31,86 $\pm$ 2,07*#	19,45 $\pm$ 2,53*#&	15,75 $\pm$ 2,08*#^&	14,06 $\pm$ 1,14#

нитратов тоже на 21 сут. Исследуемая мазь проявила большую активность, чем препараты сравнения, так как снижала концентрацию нитратов в очаге на 7, 14, 21 сут относительно всех препаратов сравнения (табл. 3).

Таким образом, мазь тиотриазолина с НЧС оказывает более выраженный по сравнению с референтными препаратами фармакологический эффект на динамику содержания всех метаболитов NO.

Полученные нами ранее данные о влиянии мази тиотриазолина с НЧС на окислительно-антиоксидантный гомеостаз [15] согласуются с настоящими результатами. Известно, что избыточная концентрация NO приводит к индукции процессов ПОЛ и снижению антиоксидантного потенциала [16]. Повреждающее действие высоких концентраций NO в очаге термического повреждения реализуется за счет различных механизмов, среди которых

первостепенное значение имеет влияние на окислительно-антиоксидантный гомеостаз. Выраженный фармакологический эффект мази тиотриазолина и НЧС, как показывают результаты исследования, обусловлен взаимосвязанными процессами, стабилизацией системы NO и про-, антиоксидантного баланса.

Выводы

1. Ожоговая рана характеризуется накоплением в очаге повреждения метаболитов оксида азота (суммарных, нитрит-аниона, нитратов) на протяжении 28 сут.
2. Под влиянием препаратов сравнения (мазь тиотриазолина, мазь метилурациловая, мазь сульфатазид серебра) восстановление содержания метаболитов NO в очаге наступает к 28 сут.
3. Мазь тиотриазолина с НЧС превосходит действие препаратов сравнения, восстанавливая содержание метаболитов NO к 21 сут.

1. Ожоги // Информационный бюллетень № 365 ВОЗ, апрель 2014 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/ru/>
2. Звягинцева Т. В. Роль метаболитов оксида азота в механизмах развития экспериментального ожога / Т. В. Звягинцева, А. В. Кривошапка, Е. В. Желнин // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 2 (51). – С. 5–9.
3. Oxide Donors with Therapeutic Strategic in Experimental Schistosomiasis Mansoni / W. R. Pavanelli, J. J. Nogueira da Silva, C. Panis [et al.] // American Journal of Immunology. – 2014. – V. 10 (4). – P. 225–239.
4. Особенности метаболизма оксида азота в норме и при воспалении / В. Ю. Титов, А. Н. Осипов, М. В. Крейнина, А. Ф. Ванин // Биофизика. – 2013. – Т. 58, № 5. – С. 857–870.
5. Effects of nitric oxide on notexin-induced muscle inflammatory responses / L. XingHui, W. Gang, S. DanDan [et al.] // International Journal of Biological Sciences. – 2015. – V. 11 (2). – P. 156–167.
6. Кортоташвили Л. В. Оксид азота, его метаболиты и система глутатиона у детей с хроническим вирусным гепатитом В и С / Л. В. Кортоташвили, С. В. Романова, С. А. Колесов // Актуальные вопросы педиатрии. – 2013. – № 10. – С. 26–30.

7. Ранозаживляющее действие мази тиотриазолина при локальном ионизирующем облучении кожи / Т. В. Звягинцева, С. И. Миронченко, Е. В. Желнин, Н. Н. Федак // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5. – С. 125–127.
8. Миронченко С. И. Морфофункциональное состояние кожи, подвергшейся действию локального ионизирующего излучения, при использовании мази тиотриазолина / С. И. Миронченко, Т. В. Звягинцева // Современные проблемы науки и образования. – 2009. – № 6–1. – С. 83–84.
9. Negligible particle-specific antibacterial activity of silver nanoparticles / Z. M. Xiu [et al.] // Nano Lett. – 2012. – V. 12, № 8. – P. 4271–4275.
10. Фотопротекторное действие мази тиотриазолина с наночастицами серебра при ультрафиолетовом облучении кожи морских свинок / В. Н. Лесовой, Т. В. Звягинцева, В. В. Гринь, С. И. Миронченко // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9 (часть 3). – С. 396–399.
11. Пат. 77777 Україна, МПК А61К 9/06 (2006.01) А61К 33/38 (2006.01) А61Р 29/00 Спосіб підвищення протизапальної активності фармацевтичних засобів у м'якій лікарській формі / Лісовий В. М., Звягинцева Т. В., Трутаєв І. В., Миронченко С. І.; заявник та власник Трутаєв І. В. – № u201210159; заяв. 27.08.2012; опуб. 25.02.2013; бюл. № 4/2013.
12. Пат. 77770 Україна, МПК А61К 9/06 (2006.01) А61К 33/38 (2006.01) А61Р 29/00 Фармацевтичний засіб з протизапальною активністю, виконаний у м'якій лікарській формі / Лісовий В. М., Звягинцева Т. В., Трутаєв І. В., Миронченко С. І.; заявник та власник Трутаєв І. В. – № u201210131; заяв. 23.08.2012; опуб. 25.02.2013; бюл. № 4/2013.
13. Мовчан Б. А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Б. А. Мовчан // Актуальные проблемы современного материаловедения. – 2008. – Т. 1. – С. 227–247.
14. Гринь И. В. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на заживление термического ожога у крыс [Электронный ресурс] / И. В. Гринь, С. И. Миронченко, В. В. Гринь // Международный студенческий научный вестник. – 2014. – № 2. – Режим доступа: www.eduherald.ru/119-11847.
15. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза в очаге повреждения при термическом ожоге в эксперименте / И. В. Гринь, Т. В. Звягинцева, В. В. Гринь, А. В. Кривошапка // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2016. – № 2 (44). – С. 122–128.
16. Кривошапка А. В. Роль провоспалительных цитокинов в механизмах хронизации ожоговой раны: дисс. кандидата медицинских наук : 14.03.04 / Кривошапка Александр Викторович. – Харьков, 2012. – 150 с.
17. Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клини. лаб. диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
18. Звягина Т. В. Метаболиты оксида азота в крови и моче здоровых людей: их связь с цитокинами и гормонами / Т. В. Звягина // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 302–304.
19. Кривошапка А. В. Влияние метилурациловой мази на метаболиты оксида азота в очаге при термическом ожоге в эксперименте / А. В. Кривошапка, А. В. Бережная // Медицина третьего тысячелетия. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів : тез. доп. – 2014. – Харків, 2014. – С. 209.

И. В. Гринь, Т. В. Звягинцева, В. В. Гринь

Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на содержание метаболитов оксида азота при экспериментальном термическом ожоге

В связи с повышением частоты возникновения ожогов и смертности пациентов актуальной остается проблема лечения ожогов. Создание препаратов, снижающих накопление метаболитов оксида азота (NO) в коже, вызванное ожоговой травмой, имеет большое значение для разработки более совершенных методов лечения.

Цель исследования – оценить влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра (НЧС) на содержание метаболитов NO в очаге повреждения при экспериментальном термическом ожоге.

Исследования проводили на крысах популяции WAG. Определяли содержание метаболитов NO в очаге повреждения (суммарных, нитрит-аниона, нитратов).

В ходе экспериментальных исследований установлено, что развитие ожоговой раны характеризуется накоплением в очаге всех метаболитов NO на протяжении 28 сут. Применение исследуемой мази тиотриазолина с НЧС снижало и восстанавливало содержание метаболитов NO в очаге уже к 21 сут, превосходя действие препаратов сравнения (мазь тиотриазолина, мазь метилурациловая, мазь сульфата серебра), под действием которых восстановление содержания метаболитов NO наступало к 28 сут.

Таким образом, мазь тиотриазолина с НЧС оказывала более выраженный по сравнению с референтными препаратами фармакологический эффект на динамику содержания всех метаболитов NO.

Ключевые слова: метаболиты оксида азота, термический ожог, мазь тиотриазолина с наночастицами серебра

І. В. Гринь, Т. В. Звягінцева, В. В. Гринь

Вплив мазі тіотриазоліну з наночастинками срібла на вміст метаболітів оксиду азоту при експериментальному термічному опіку

У зв'язку з підвищенням частоти виникнення опіків й смертності пацієнтів актуальною залишається проблема лікування опіків. Створення препаратів, що знижують накопичення метаболітів оксиду азоту (NO) у шкірі, викликаному опіковою травмою, має важливе значення для розробки досконаліших методів лікування.

Мета дослідження – оцінити вплив мазі тіотриазоліну з наночастинками срібла (НЧС) на вміст метаболітів NO у вогнищі ушкодження при експериментальному термічному опіку.

Дослідження проводили на щурах популяції WAG. Визначали вміст метаболітів NO в осередку ушкодження (сумарних, нітрит-аніона, нітратів).

У ході експериментальних досліджень встановлено, що розвиток опікової рани характеризується накопиченням в осередку всіх метаболітів NO протягом 28 діб. Застосування досліджуваної мазі тіотриазоліну з НЧС знижувало й відновлювало вміст метаболітів NO у вогнищі вже на 21 добу, перевершуючи дію препаратів порівняння (мазь тіотриазоліну, мазь метилурацилова, мазь сульфатіазол срібла), під дією яких відновлення вмісту метаболітів NO наступало на 28 добу.

Таким чином, мазь тіотриазоліну з НЧС справляла більш виражений порівняно з референтними препаратами фармакологічний вплив на динаміку вмісту всіх метаболітів NO.

Ключові слова: метаболіти оксиду азоту, термічний опік, мазь тіотриазоліну з наночастинками срібла

І. V. Grin, T. V. Zvyagintseva, V. V. Grin

Influence of Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles on the nitric oxide metabolites in the focus of thermal burn

Due to increased the incidence of burn and patients mortality the problem of burns treatment is actual. Creating drugs that reduce the growth of nitric oxide (NO) metabolites in the focus of thermal burn is important for development of better treatment.

The purpose of research – to evaluate the effect of Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles on the NO metabolites content in the focus of thermal burn.

The study was conducted on 126 rats WAG population and NO metabolites level in the skin (total, nitrite-anions, nitrates) was determined.

In experimental studies it was found that the burn wound development is characterized by the accumulation of NO metabolites in the focus over 28 day. Application of Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles resulted in reduction and normalization of NO metabolites contents in the focus of thermal burn already to the 21th day surpassing reference drugs action (Thiotriazoline ointment, Methyluracylum Ointment, Silver sulfathiazole ointment) which restored NO metabolites level to the 28 day.

Thus, Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles has more pronounced pharmacological influence on the NO metabolites dynamics compared to the reference drugs.

Key words: nitric oxide metabolites, thermal burn, Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles

Надійшла: 15 грудня 2016 р.

Контактна особа: Гринь І. В., Харківський національний медичний університет, буд. 4, просп. Науки, м. Харків, 61022. Тел.: + 38 0 57 707 73 80.

Н. В. Добреля, Н. С. Гула, С. М. Тишкін, О. С. Хромов

Гемодинамічні ефекти ліпосомальних препаратів при ізовольюмічному поповненні гострої масивної крововтрати

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

Ключові слова: гостра масивна крововтрата, гемодинаміка, ліпосомальні препарати

Гостра масивна крововтрата призводить до значних змін гемодинаміки та запускає складні механізми компенсації гіповолемії. Зниження об'єму циркулюючої крові (ОЦК) викликає розвиток феномена централізації кровообігу, що забезпечує функціонування життєво важливих органів, але тривалий і виражений спазм прекапілярних артеріальних сфінктерів і посткапілярних венул призводить до зниження кровотоку в нирках, печінці, м'язах, накопичення в них недоокислених продуктів обміну та вазоактивних речовин [1]. При декомпенсованому геморагічному шоці внаслідок зменшення тривалості діастолі знижуються наповнення шлуночків і серцевий викид. Погіршення реологічних властивостей крові за умов метаболічного ацидозу сприяє утворенню складжів з формених елементів крові, що повністю блокує мікроциркуляторне русло, зумовлює ще більше зниження об'єму циркулюючої крові та прогресування гіпоксії [2]. На зміну централізації кровообігу приходить ефект децентралізації – виникає стійка гіпотонія, знижується діурез, розвивається гемодилуція та респіраторний дистрес-синдром, прогресивно зменшується серцевий викид [3, 4]. Унаслідок важкої гіпоксії органів і тканин замість спазму судин виникає їхнє розширення та переповнення застійною кров'ю, що різко збільшує ступінь гіповолемії.

Необхідність усунення гіповолемії та поліпшення киснево-транспортної функції крові зумовлюють застосування інфузійної терапії. Сучасний підхід

до корекції крововтрати включає необхідність попередження її наслідків і базується на уявленні про толерантність до анемії-гіпоксії [5–8]. Встановлено, що пошкоджуюча дія крововтрати визначається не тільки дефіцитом доставки кисню, але, головним чином, споживанням кисню тканинами.

Фосфатидилхолінові ліпосоми, що мають антигіпоксичну, антиоксидантну і детоксикуючу дії, можуть забезпечити корекцію функціонально-метаболічних реакцій, які формують загальну системну відповідь на дефіцит кисню [9–11]. З метою посилення антигіпоксичної та антиоксидантної дії ліпосом ефективним є введення в їхню структуру кверцетину (Ліпофлавіон). Використання цієї речовини призводить до повноцінного відновлення коронарного кровотоку в післяоклюзійному періоді в разі ішемії міокарда за умов *in vitro* та *in vivo* [12, 13].

Цитохром с, який застосовують у комплексній терапії для поліпшення тканинного дихання, у водорозчинній формі проявляє здатність до корекції гострої масивної крововтрати [14], а в ліпосомальній формі має кардіопротекторні властивості [15].

Мета дослідження – вивчити можливість використання ліпосомальних препаратів для корекції порушень гемодинаміки при гострій масивній крововтраті.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені з використанням 72 самців статевозрілих білих лабораторних щурів масою (275 ± 25) г, яких утримували на стандартному раціоні віварію без обмеження доступу до води. Методом випадкової вибірки тварин розділили на 9 груп.

У щурів I групи гостру масивну крововтрату (ГМК) не компенсували жодним розчином. Щурам інших груп досліджувані препарати вводили у фізіологічному розчині (ф/р) у об'ємі, що відповідає об'єму втраченої крові. Тваринам II та III груп після крововтрати внутрішньовенно (в/в) вводили ф/р наступним чином: щурам II групи – через 5 хв, щурам III групи – через 30 хв після ГМК. Тваринам IV та V груп після ГМК в/в вводили фосфатидилхолінові ліпосоми (ФХЛ) у дозі 5 мг/100 г за фосфоліпідом наступним чином: щурам IV групи – через 5 хв, щурам V групи – через 30 хв після крововтрати. Тваринам VI та VII груп після ГМК в/в вводили ліпофлавіон (ЛФЛ) у дозі 5 мг/100 г за фосфоліпідом: щурам VI групи – через 5 хв, щурам VII групи – через 30 хв після крововтрати. Тваринам VIII та IX груп після ГМК в/в вводили ліпохром (ЛХр) у дозі 1 мг/100 г за цитохромом: щурам VIII групи – через 5 хв, щурам IX групи – через 30 хв після крововтрати. У тварин усіх груп реєстрували артеріальний тиск (АТ) та тиск у лівому шлуночку серця ($T_{\text{лш}}$).

Маніпуляції з тваринами проводили відповідно до законодавства України [16], правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою [17].

Усіх тварин виводили з експерименту шляхом в/в введення летальної дози хлориду кальцію (3 мг/кг).

Знеболювання та операційна підготовка. Знеболювання у тварин проводили за допомогою суміші хлоралоу та уретану (1:10 за масою, 2 мг/кг за хлоралоу, внутрішньочеревинно (в/о). Тварин у хірургічній стадії наркозу розташовували на термостабілізованому операційному столі та проводили хірургічну підготовку – трахеотомію, катетеризацію а.а. carotis comm., v. jugularis sin, ventriculus sin.

Тиск крові у шлуночку серця та в лівій сонній артерії вимірювали датчиками тиску ISOTEC (HSE, Німеччина) з наступним підсиленням і диференціюванням отриманих сигналів за допомо-

гою підсилювача DBA, тип 660 (HSE, Німеччина), і пристрою DIF тип 664 (HSE, Німеччина). Оцифрування даних здійснювали аналогово-цифровими конверторами Power Lab 4/30 (ADInstruments; Австралія) та ADC (HSE, Німеччина). Обробку сигналів, що одержували, проводили за допомогою програм «Chart 5» (ADInstruments, Австралія).

Моделювання ГМК у щурів. ГМК проводилась в об'ємі 2,5 мл/100 г зі швидкістю 2 мл/хв, що загалом становить близько 35 % від загальної кількості циркулюючої крові [18–20]. Кров була відібрана з катетеризованої лівої сонної артерії.

Використані реактиви та розчини. У ході дослідження були використані: альфа-хлоралоуза (Sigma, США), етилкарбамат (уретан, Sigma, США), гепарин (ТОВ Фарма Лайф, Україна), кальцію хлорид (10 % розчин CaCl_2 , Artemium, Україна), NaCl (Reachim, Україна), лецитинові ліпосоми (ТОВ «Наномедтех», Україна), ліпофлавіон (ТОВ «Наномедтех», Україна), ліпохром (ТОВ «Наномедтех», Україна). Джерелом ліпідів для формування ліпосом був яєчний лецитин.

Аналіз та статистична обробка отриманих даних. Наведені дані надано у випадку нормального розподілу у вигляді середнього арифметичного (M) та стандартної похибки середнього арифметичного (m) для певної вибірки (n); у випадку розподілу, що відрізняється від нормального, – у вигляді медіани (Med), першого та третього квартилей (Q_1 ; Q_3) для певної вибірки (n). Перевірку вибірок на їхню належність до нормально розподілених здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Множинні порівняння проводили за допомогою тесту Манна-Уїтні (при нормальному розподілі) непараметричного тесту Краскела-Уоліса та заключною апостеріорною перевіркою за критерієм Ньюмена-Кейлса. Розходження вважали статистично достовірними, якщо величина P була меншою ніж 0,05.

Усі розрахунки проводили на персональному комп'ютері з використанням програми Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

Результати та їх обговорення. ГМК призводила до розвитку геморагічного шоку. Це підтверджується змінами середнього артеріального тиску (САТ), динаміку яких у графічному вигляді наведено на рисунку 1. Слід підкреслити, що при використанні даної моделі не спостерігався період стабілізації тиску крові.

Смерть тварин наступала через (37 ± 2) хв після кровопускання. Тому в подальших дослідках ізоволюмічне поповнення об'єму здійснювали через 5 хв або 30 хв після крововтрати в/в зі швидкістю 2 мл/хв.

В/в повільне введення ізоволюмічного об'єму ф/р через 5 хв після крововтрати призводило до майже повного відновлення величини САТ на момент закінчення інфузії. Однак, починаючи з 20 хв спостереження, відбувалося зниження САТ, величина якого сягала критичних значень (табл. 1). З 8 тварин цієї групи до кінця періоду спостереження вижили 5. Поповнення крововтрати ф/р на тлі вже декомпенсованого геморагічного шоку зумовлювало лише короткочасне збільшення тиску крові (табл. 2).

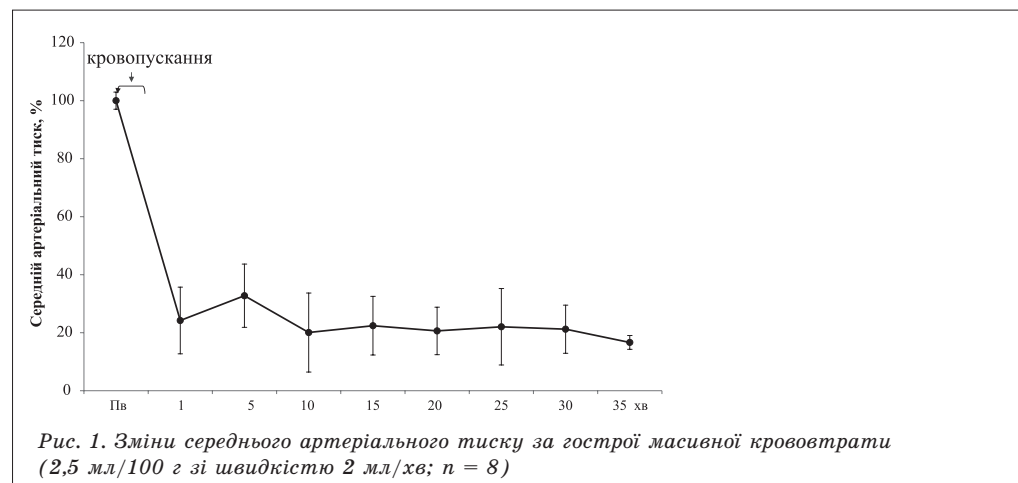
Гемодинамічний ефект введення ф/р був нетривалим, оскільки більша частина розчину досить швидко виходить за межі судинного русла. Хоча серед усіх розчинів кристалодів для інфузійної терапії 0,9 % розчин NaCl використовують найчастіше [21] та відповідно до документації зі стандартизації екстреної медичної допомоги він належить до категорії «кровозамінники та перфузійні розчини» [22], об'єм, необхідний для

волюмічного ефекту, повинен у 4 рази перевищувати об'єм крововтрати, а за рахунок швидкого переходу в інтерстиціальний простір ф/р викликає його набряк, порушуючи надходження кисню до органів посилює гіпоксію [23]. Це підтверджується результатами представленої дослідження: через 60 хв показник САТ у груп щурів, яким був введений ф/р, знижувався. Тож надалі увагу було зосереджено на даних, отриманих при застосуванні суспензій ліпосомальних препаратів.

Розглядаючи дані щодо динаміки змін тиску крові при поповненні ГМК суспензіями різних ліпосомальних препаратів, слід зазначити, що введення жодної з використаних суспензій не дозволяло досягати початкової величини САТ (табл. 1, 2, рис. 2, 3). При введенні суспензії ФХЛ через 5 хв після крововтрати спостерігався більший за величиною ефект, ніж при введенні в пізніший час.

Оцінюючи зміни параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки, що реєстрували, можна говорити про наступне: характер і динаміка тиску в порожнині лівого шлуночка збігалися зі змінами тиску крові в проксимальному відділі великого кола кровообігу (табл. 3, 4).

При поповненні крововтрати суспензією ФХЛ через 5 хв не спостерігали повного відновлення параметрів, які характеризують скорочувальну активність серця. $T_{\text{лпш}}$ міокарда (табл. 3) та індекс скоротливості (ІС, табл. 5) протягом періоду спостереження були вірогідно нижчими від початкових величин. Таку динаміку тиску в



Таблиця 1

Середній артеріальний тиск під впливом ліпосомальних препаратів, введених через 5 хв після гострої масивної крововтрати, мм рт. ст. ($M \pm m$)

Умова досліджу	Початкова величина	5 хв після крововтрати	Кінець введення	Час після введення препарату, хв			
				15	30	45	60
Фізіологічний розчин (n = 8)	112,9 ± 1,6	25,5 ± 0,8	63,9 ± 1,2	65,7 ± 1,5	62,5 ± 1,7	44,6 ± 4,5	36,2 ± 1,2
Фосфатидилхолінові ліпосоми (n = 8)	111,6 ± 2,5	19,6 ± 2,8	75,3 ± 7,8	60,2 ± 7,1	65,9 ± 5,0	51,5 ± 5,2 p < 0,05	49,5 ± 3,9 p < 0,05
Ліпофлавіон (n = 8)	116,0 ± 7,1	28,1 ± 1,2	54,6 ± 2,8 p < 0,05 p ₁ < 0,05	88,5 ± 2,9 p < 0,05 p ₁ < 0,05	96,6 ± 2,5	82,5 ± 4,4 p < 0,05	93,2 ± 0,9 p < 0,05 p ₁ < 0,05
Ліпохром (n = 8)	116,4 ± 1,0	21,0 ± 0,4	52,2 ± 1,0 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	54,6 ± 4,6 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	48,2 ± 5,6 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	45,0 ± 5,5 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	48,7 ± 5,0 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05

Примітка: Тут і в табл. 2: p – вірогідність відмінностей порівняно з показниками групи, що отримувала фізіологічний розчин, p₁ – вірогідність відмінностей порівняно з показниками групи, що отримувала фосфатидилхолінові ліпосоми, p₂ – вірогідність відмінностей порівняно з показниками групи, що отримувала ліпофлавіон.

порожнині лівого шлуночка серця спостерігали й при поповненні ГМК через 30 хв (табл. 4), але ІС міокарда значно зростав на 60 хв після інфузії (табл. 6).

Розглядаючи вплив ФХЛ на перебіг гемодинамічних порушень, виклика-

них ГМК, у першу чергу необхідно враховувати мембраностабілізуючу дію ліпосом. Існує велика кількість даних літератури, що підтверджують залежність функціонування клітин, органів та організму в цілому від стану ліпідів мембран, їхнього кількісного та якісно-

Таблиця 2

Середній артеріальний тиск під впливом ліпосомальних препаратів, введених через 30 хв після гострої масивної крововтрати, мм рт. ст. ($M \pm m$)

Умова досліджу	Початкова величина	30 хв після крововтрати	Кінець введення	Час після введення препарату, хв			
				15	30	45	60
Фізіологічний розчин (n = 8)	127,8 ± 4,4	28,6 ± 1,5	56,3 ± 2,1	35,4 ± 3,1	32,6 ± 4,3	30,5 ± 2,5	29,6 ± 3,0
Фосфатидилхолінові ліпосоми (n = 8)	130,0 ± 6,2	28,2 ± 2,2	76,2 ± 3,7 p < 0,05	63,1 ± 1,1 p < 0,05	53,5 ± 1,8 p < 0,05	48,1 ± 1,1 p < 0,05	44,7 ± 2,6 p < 0,05
Ліпофлавіон (n = 8)	131,0 ± 7,4	28,1 ± 4,25	54,6 ± 3,5 p < 0,05 p ₁ < 0,05	27,9 ± 1,2 p < 0,05 p ₁ < 0,05	19,6 ± 0,8 p < 0,05 p ₁ < 0,05	17,6 ± 1,1 p < 0,05 p ₁ < 0,05	18,8 ± 1,1 p < 0,05 p ₁ < 0,05
Ліпохром (n = 8)	122,4 ± 1,9	21,3 ± 0,7	110,4 ± 2,3 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	84,6 ± 2,4 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	50,1 ± 5,6 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	70,7 ± 1,3 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	54,7 ± 1,4 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05

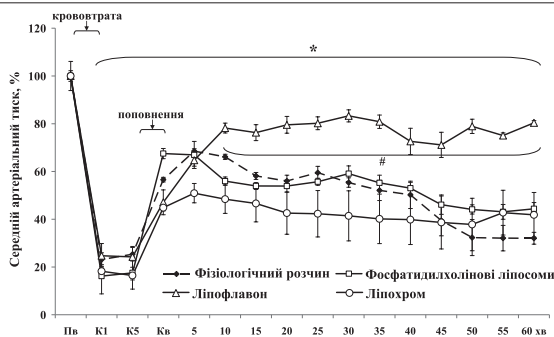


Рис. 2. Відносні зміни середнього артеріального тиску при внутрішньовенному введенні ліпосомальних препаратів за умов гострої масивної крововтрати (5 хв)

Примітка. Пв – початкові величини, К1–К5 – час після крововтрати, Кв – кінець введення препарату, *вірогідна відмінність порівняно з початковими величинами; #вірогідна відмінність групи, що отримала суспензію ліпофлавіону порівняно з іншими групами.

го співвідношення та змін під дією різноманітних факторів. Показано ключову роль дерегуляції обміну фосфоліпідів плазматичних мембран у розвитку ушкоджень клітин, а також змін складу фосфоліпідів мітохондріальних мембран як одного з основних патогенетичних чинників зниження їхньої енергопродукуючої функції та посилення апоптозу клітин головного мозку за умов геморагічного шоку [24, 25].

За умов ГМК важливим маркером деградації клітинних мембран є втрата фосфатидилхоліну, що на початковому етапі може пояснюватися активізацією процесів перекисного окиснення ліпідів та надходженням у кров катехоламінів, стимулюючих розпад фосфатидилхоліну, а в пізнішому періоді особливу вагу може набувати дефіцит холіну, що призводить до порушення синтезу фосфатидилхоліну в печінці. Накопичення

лізоформ фосфоліпідів (лізофосфатидилхоліну (ЛФХ), лізофосфатидилетаноламіну і лізофосфатидилсерину) у мембранних структурах свідчить про гіперактивацію фосфоліпаз, недостатню швидкість реакціювання та зменшення активності лізофосфоліпаз [26].

ЛФХ має вазоактивні властивості, пригнічуючи ендотелій-залежну релаксацію артерій, порушуючи ендотелій-залежний вазомоторний контроль, та спричиняє модулюючий вплив на гормони й агоністи, проведення сигналу від яких здійснюється через певні G-білки і активацію протеїнкінази С [27–29]. Цей фосфоліпід впливає на агрегацію тромбоцитів, індукуює експресію генів ростових факторів, включених в атерогенез та запальні процеси [29, 30], регулює експресію молекул адгезії ендотеліоцитами [31, 32]. Таким чином він посилює зниження

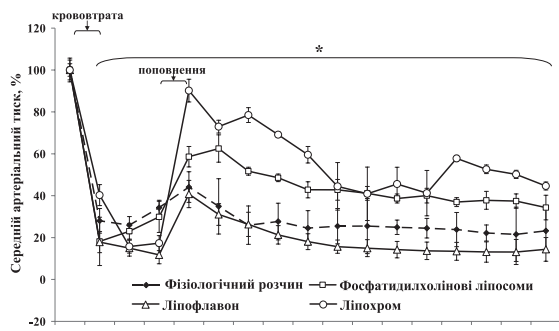


Рис. 3. Відносні зміни середнього артеріального тиску при внутрішньовенному введенні ліпосомальних препаратів за умов гострої масивної крововтрати (30 хв)

Примітка. Пв – початкові величини, К1–К30 – час після крововтрати, Кв – кінець введення препарату, *вірогідна відмінність порівняно з початковими величинами.

Таблиця 3

Тиск у лівому шлуночку серця під впливом ліпосомальних препаратів, введених через 5 хв після гострої масивної крововтрати, мм рт. ст. (Med Q1; Q3)

Умова досліджу	Початкова величина	5 хв після крововтрати	Кінець введення	Час після введення препарату, хв			
				15	30	45	60
Фосфатидил-холінові ліпосоми (n = 8)	107,57 (86,58; 141,03)	25,80 (16,46; 28,23)	67,78 (63,01; 93,12)	51,04 (26,89; 72,42)	62,29 (53,33; 73,33)	56,75 (31,60; 66,07)	46,65 (28,88; 69,05)
Ліпофлавіон (n = 8)	89,12 (83,28; 94,83)	10,06 (9,19; 28,76)	52,12 (45,02; 62,10) $p < 0,05$	49,21 (47,55; 71,25)	87,39 (86,09; 91,00) $p < 0,05$	99,49 (98,52; 104,20) $p < 0,05$	56,90 (55,11; 106,75) $p < 0,05$
Ліпохром (n = 8)	109,95 (82,02; 139,19)	25,25 (21,88; 27,37)	73,42 (64,95; 80,39) $p_1 < 0,05$	79,02 (68,43; 119,65) $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	71,06 (50,34; 111,40) $p_1 < 0,05$	72,76 (28,32; 114,92) $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	73,98 (24,59; 100,89)

Примітка. Тут і в табл. 4–6: p – вірогідність відмінностей порівняно з показниками групи, що отримувала фосфатидилхолінові ліпосоми, p_1 – вірогідність відмінностей порівняно з показниками групи, що отримувала ліпофлавіон.

реологічних властивостей крові та сприяє розвитку сладж-синдрому. За рахунок наявності в ЛФХ гідрофільної групи та великої гідрофобної групи він порушує структуру клітинної мембрани, змінюючи її фазовий стан, що, у свою чергу, впливає на функціональну активність мембранних білків [33, 34]. Нещодавно було продемонстровано захисну дію блокатора фосфоліпази А2, яка забезпечує синтез ЛФХ, за умов оксидативного стресу, на кератиноци-

тах та еритроцитах людини та підтверджено роль L- α -ЛФХ як фактора пошкодження клітинних мембран [35]. Введення ФХЛ за умов геморагічного шоку запобігає накопиченню ЛФХ у клітинних мембранних структурах та відновлює вміст ФХ і фосфатидилінозитолу в плазматичних мембранах клітин печінки та головного мозку [25, 36]. Це може пояснювати представлене в дослідженні подовження гемодинамічного ефекту інфузії до кінця періоду спосте-

Таблиця 4

Тиск у лівому шлуночку серця під впливом ліпосомальних препаратів, введених через 30 хв після гострої масивної крововтрати, мм рт. ст. (Med Q1; Q3)

Умова досліджу	Початкова величина	30 хв після крововтрати	Кінець введення	Час після введення препарату, хв			
				15	30	45	60
Фосфатидил-холінові ліпосоми (n = 8)	125,09 (108,98; 148,822)	36,08 (3,33; 48,537)	67,21 (61,33; 114,629)	57,46 (46,31; 103,764)	56,03 (27,70; 79,349)	53,72 (40,59; 61,085)	23,74 (21,69; 39,607)
Ліпофлавіон (n = 8)	135,86 (111,98; 159,662)	19,62 (15,99; 25,328)	58,45 (58,13; 65,317) $p < 0,05$	37,84 (34,67; 40,840) $p < 0,05$	20,87 (17,59; 21,500) $p < 0,05$	19,49 (19,05; 20,564) $p < 0,05$	16,87 (12,61; 18,434) $p < 0,05$
Ліпохром (n = 8)	134,82 (103,31; 147,32)	28,57 (19,25; 70,75)	112,03 (60,84; 114,83) $p_1 < 0,05$	33,10 (30,71; 56,93) $p < 0,05$	21,17 (18,37; 21,64) $p < 0,05$	19,01 (14,45; 20,23) $p < 0,05$	16,80 (12,61; 18,43) $p < 0,05$

Таблиця 5

Індекс скоротливості міокарда під впливом ліпосомальних препаратів, введених через 5 хв після гострої масивної крововтрати, с⁻¹ (Med Q1; Q3)

Умова досліджу	Початкова величина	5 хв після ГМК	Кінець введення	Час після введення препарату, хв			
				15	30	45	60
Фосфатидил-холінові ліпосоми (n = 8)	20,9 (11,21; 45,03)	5,97 (1,51; 6,01)	23,74 (4,64; 36,69)	8,14 (2,29; 12,31)	9,75 (9,26; 10,21)	9,87 (1,72; 42,85)	8,94 (1,77; 30,30)
Ліпофлавон (n = 8)	7,78 (5,80; 62,61)	5,34 (3,27; 6,21)	17,72 (9,78; 32,88)	25,19 (24,23; 29,15) p < 0,05	21,98 (13,78; 34,61) p < 0,05	22,89 (13,40; 34,28)	18,75 (11,35; 20,63)
Ліпохром (n = 8)	21,59 (15,00; 35,09)	6,57 (2,59; 6,98)	34,38 (28,61; 48,54) p < 0,05 p ₁ < 0,05	32,47 (20,40; 42,75) p < 0,05	37,84 (18,85; 47,64) p < 0,05	45,08 (20,71; 48,70) p < 0,05	46,69 (20,77; 49,71) p < 0,05 p ₁ < 0,05

реження при введенні ФХЛ через 5 хв після крововтрати та вірогідне збільшення САТ протягом усього періоду спостереження при введенні ліпосом на тлі розвинутого геморагічного шоку, а також підвищення скоротливої здатності міокарда.

Уведення кверцетину, відомого антиоксидантами властивостями, у ліпосоми викликало деякі зміни в гемодинамічних реакціях на інфузії після ГМК. Хоча підвищення САТ під впливом

суспензії ЛФЛ, введеної через 5 хв після крововтрати, розвивалося пізніше, ніж при введенні ФХЛ, за тривалістю мало значну перевагу (табл. 1). При введенні на тлі розвинутого геморагічного шоку нормалізуюча дія ЛФЛ на САТ не була виявлена (табл. 2). Використання ЛФЛ певною мірою сприяло стабілізації скорочувальної здатності серця, але більшою мірою ця здатність проявлялась при введенні через 5 хв після ГМК (табл. 3). Саме при тако-

Таблиця 6

Індекс скоротливості міокарда під впливом ліпосомальних препаратів, введених через 30 хв після гострої масивної крововтрати, с⁻¹ (Med Q1; Q3)

Умова досліджу	Початкова величина	30 хв після крововтрати	Кінець введення	Час після введення препарату, хв			
				15	30	45	60
Фосфатидил-холінові ліпосоми (n = 8)	26,66 (13,24; 33,29)	30,73 (11,78; 81,51)	32,75 (27,40; 35,65)	20,32 (12,43; 28,53)	36,26 (14,11; 63,71)	31,57 (15,11; 34,33)	58,54 (16,61; 63,57)
Ліпофлавон (n = 8)	28,25 (24,06; 35,38)	30,26 (27,28; 57,50)	19,34 (18,80; 28,41) p < 0,05	44,24 (33,39; 55,12) p < 0,05	49,04 (8,13; 51,44)	32,28 (10,86; 62,79)	16,04 (10,78; 62,15) p < 0,05
Ліпохром (n = 8)	26,73 (26,14; 27,52)	30,73 (11,92; 44,56)	32,38 (30,34; 33,76) p ₁ < 0,05	61,25 (27,57; 68,19) p < 0,05	51,91 (9,72; 60,06) p < 0,05 p ₁ < 0,05	62,73 (10,96; 85,54) p < 0,05	14,82 (10,78; 62,15) p < 0,05

му введенні $T_{\text{ЛШ}}$ досягав початкових величин (табл. 3), а ІС міокарда був вищим за початкові величини (табл. 5).

Біофлаваноїд кверцетин має здатність гальмувати деградацію мембранних фосфоліпідів, зменшувати концентрацію вільних жирних кислот у міокарді за умов ішемії, пригнічувати активність ліпоксигеназ, які каталізують окиснення поліненасичених жирних кислот, індукувати активність NO синтази, інгібувати активність тромбіну при перетворенні фібриногену [37]. Низьку біодоступність гідрофобного кверцетину вдалося подолати, створивши його ліпосомальну форму – ЛФЛ. Оскільки і кверцетин, і ФХЛ проявляють антиоксидантні, антигіпоксанти, мембранопротекторні властивості, дія ЛФЛ є результатом взаємного підсилення активності. Саме цей синергізм може пояснити найтривалішу стабілізацію САТ та посилення скоротливої активності серця, що проявлялось у збільшенні ІС міокарда після поповнення крововтрати через 5 хв. Але, можливо, саме вплив на активність NO синтази та інгібування тромбіну сприяють поглибленню гіповолемії та посиленню проявів гіпокоагуляції при розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання на пізніх стадіях шоку при поповненні крововтрати через 30 хв.

Уведення ліпосомальної форми цитохрому с як через 5, так і через 30 хв після крововтрати не викликало нормалізації САТ (табл. 1, 2, рис. 2, 3). Особливу увагу привертають зміни показників, які характеризують скорочувальну активність серця. ІС міокарда значно перевищував вихідні величини як на початкових, так і на пізніх стадіях шоку (табл. 5, 6).

Цитохром с – мітохондріальний металофермент, який бере активну участь у процесах тканинного дихання [38]. Здатність перехоплювати та знешкоджувати активні форми кисню зумовлює застосування цитохрому с для терапії метаболічних порушень при гострому коронарному синдромі [39, 40], порушеннях мозкового кровообігу [41], атеросклеротичному ураженні периферичних судин, хронічній дихальній недостатності [42], залізодефіцитній анемії [43] та інших патоло-

гічних станах, пов'язаних з гіпоксією. При крововтраті ліпосомальний цитохром с виявив нормалізуючий вплив на $T_{\text{ЛШ}}$ серця та ІС міокарда при поповненні крововтрати через 5 хв, що може пояснюватись його стабілізуючою дією на мембранні структури [44], ліпіди крові та гемостаз [45]. Адже саме в цей період цитохром с виходить з мітохондрій при ішемічному пошкодженні, а екзогенний цитохром може його замінювати [46]. Мітохондрії, що втратили ендогенний цитохром с, поглинають екзогенну субстанцію та відновлюють дихальну та фосфорилуючу активність, підтримуючи скоротливу функцію міокарда [39]. При введенні суспензії ЛХр у віддалений період ІС, який залежить від властивостей самого міокарда, у тому числі від його метаболізму, переважає початкове значення, але суттєва корекція $T_{\text{ЛШ}}$ серця та САТ не спостерігається.

Висновки

Порівняльне вивчення доцільності застосування ліпосомальних препаратів при гострій масивній крововтраті з метою корекції гемодинамічних порушень показало, що введення суспензії ФЛХ або ЛФЛ в ізоволімічному об'ємі ф/р через 5 хв після крововтрати сприяє тривалій стабілізації АТ; суспензія ЛХр таких властивостей не має.

Введення суспензії ФЛХ або ЛХр в ізоволімічному об'ємі ф/р через 30 хв після крововтрати супроводжується деякою стабілізацією гемодинаміки: величини АТ зберігались на рівні, більшому ніж 40 % від початкових показників. Використання суспензії ЛФЛ у цей період не призводить до корекції гемодинамічних порушень.

При введенні ЛФЛ та ЛХр через 5 хв після крововтрати спостерігається позитивна інотропна дія, яка проявляється збільшенням скорочувальної здатності міокарда. Застосування всіх досліджуваних ліпосомальних препаратів у відтермінований від моменту крововтрати період сприяє підтриманню скорочувальної здатності серця.

Доцільність використання ліпосомальних препаратів для корекції порушень гемодинаміки при ГМК потребує подальшого вивчення.

1. Aljedani H. M. Literature Review for Management of Massive Hemorrhage [електронний ресурс] / H. M. Aljedani, F. Anwar // Hematology & Transfusion International Journal. – 2016. – V. 2, Iss. 3. – 8 p. Режим доступа: <http://medcraveonline.com/HTIJ/HTIJ-02-00036.pdf>.
2. Blood Component Therapy and Coagulopathy in Trauma: A Systematic Review of the Literature from the Trauma Update Group / D. Poole, A. Cortegiani, A. Chieregato [et al.] // PLoS One. – 2016. – V. 11 (10). – P. e0164090.
3. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition / Writing Committee and the Members of the ARDS Definition Task Force // JAMA. – 2012. – V. 307 (23). – P. 2526–2533.
4. Heterogeneous Phenotypes of Acute Respiratory Distress Syndrome after Major Trauma / J. P. Reilly, S. Bellamy, M. G. S. Shashaty [et al.] // Annals of the American Thoracic Society. – 2014. – V. 11, Iss. 5. – P. 728–736.
5. An approach to transfusion and hemorrhage in trauma: current perspectives on restrictive transfusion strategies / H. Tien, B. Nascimento, J. Callum, S. Rizoli // Canadian Journal of Surgery. – 2007. – V. 50. – P. 202–209.
6. Boerma E. Ch. The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients / E. Ch. Boerma, C. Ince // Intensive Care Medicine. – 2010. – V. 36 (12). – P. 2004–2018.
7. Johansson P. I. Current management of massive hemorrhage in trauma [електронний ресурс] / Pär I. Johansson, J. Stensballe, S.R. Ostrowski // Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. – 2012. – V. 20, № 47. – 10 p. Режим доступа: <http://www.sjotrem.com/content/20/1/47>.
8. Chang R. Optimal Fluid Therapy for Traumatic Hemorrhagic Shock / R. Chang, J. B. Holcomb // Critical Care Clinics. – 2017. – V. 33 (1). – P. 15–36. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27894494>).].
9. Хромов О. С. Корекція за допомогою ліпосом (ліпіну) порушень центральної гемодинаміки у щурів під час геморагічного шоку / О. С. Хромов, О. В. Стефанов // Ліки. – 1995. – № 4. – С. 54–60.
10. Khromov A. S. Correction of circulatory and metabolic disorders by phosphatidilcholine liposomes in rats with hemorrhagic shock / A. S. Khromov, A. V. Stefanov // Hypoxia Medical. – 2005. – V. 13, № 1–2. – P. 10–14.
11. Хромов О. С. Протигіпоксична та антиоксидантна дія різних фосфоліпідів у ліпосомальній формі / О. С. Хромов, О. В. Стефанов // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 5 (18). – С. 24–32.
12. Вплив ліпосомальної форми кверцетину на зміни гемодинаміки, кардіодинаміки та коронарного кровообігу при ішемії та реперфузії міокарда / О. О. Мойбенко, О. В. Стефанов, О. С. Хромов [та ін.] // Ліки. – 1995. – № 4. – С. 95–103.
13. Arrhythmogenic Peroxynitrite-Induced Alterations in Mammalian Heart Contractility and Its Prevention with Quercetine-Filled Liposomes / A. Soloviev, A. Stefanov, A. Khromov [et al.] // Cardiovascular Toxicology. – 2002. – V. 2, № 2. – P. 129–140.
14. Андриянова И. Г. Результаты клинического применения препарата ЦИТОХРОМ С / И. Г. Андриянова, Н. Д. Сидорова, Е. А. Селиванов // Поликлиника. – 2011. – № 1. – С. 39–41.
15. Патент РФ № 2110990 (A61K9/127) Липосомальная везикула с цитохромом С / А. И. Шанская, Б. И. Криворучко, Е. В. Булушева [и др.]. – 20.05.1998.
16. Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» / Відомості Верховної Ради України. – Офіц. вид. – 2006. – № 27. – стор. 990, стаття 230. – (Бібліотека офіційних видань).
17. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких або інших наукових цілей від 18.03.1986 р.: Верховна Рада України, офіційний веб-портал: Міжнародні документи (Рада Європи) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/main?find=1&sp=i&user=c393&text=%F2%E2%F0%E8%ED&x=10&y=5>.
18. McGill M. W. Biological Effects of Blood Loss: Implications for Sampling Volumes and Techniques / M. W. McGill, A. N. Rowan // ILAR J. – 1989. – № 31 (4). – P. 5–20.
19. Experimental Trauma Models: An Update / M. Frink, H. Andruszkow, Ch. Zeckey [et al.] // Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2011. – 15 p. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2011/797383.pdf>.
20. Experimental Models of Hemorrhagic Shock: A Review / A. Fülöp, Z. Turóczy, D. Garbaisz [et al.] // European Surgical Research. – 2013. – № 50. – P. 57–70.
21. Галушко О. А. Сучасні можливості проведення інфузійної терапії та корекції електролітичних порушень при невідкладних станах / О. А. Галушко // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2014. – № 23. – С. 324–329.
22. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги (Нормативний документ Міністерства охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 15.01.2014 № 34): Нормативно-правова база Міністерства охорони здоров'я України (офіційний веб-сайт) [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140115_0034.html.
23. Нужно ли усовершенствовать технологии кровезамещения? / В. П. Шано, И. В. Гуменюк, И. В. Струкова, Е. З. Губиева // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2012. – № 2–3. – С. 25–33.
24. Лескова Г. Ф. Изменения состава фосфолипидов плазматических мембран кардиомиоцитов при геморрагическом шоке / Г. Ф. Лескова, Г. Н. Крыжановский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 3. – С. 255–258.

25. Лескова Г. Ф. Изменения состава мембранных фосфолипидов в патогенезе нарушений функций митохондрий головного мозга при геморрагическом шоке у кошек / Г. Ф. Лескова // Патогенез. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 17–20.
26. Андреева Н. Н. Состояние липидного обмена жизненно важных органов в постреперфузионном периоде и его модификация антигипоксантами: автореф. дисс. на соискание науч. степени доктора биол. наук : спец. ВАК РФ 03.00.13 «Физиология» / Н. Н. Андреева. – Нижний Новгород, 2007. – 36 с.
27. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins / K. Kugiyama, S. A. Kerns, J. D. Morrisett [et al.] // *Nature*. – 1990. – V. 344. – P. 160–162.
28. Kobayashi T. Mechanisms underlying the chronic pravastatin treatment-induced improvement in the impaired endothelium-dependent aortic relaxation seen in streptozotocin-induced diabetic rats / T. Kobayashi, T. Matsumoto, K. Kamata // *Br. J. Pharmacol.* – 2000. – V. 131. – P. 231–238.
29. Suenaga H. Lysophosphatidylcholine potentiates vascular contractile responses in rat aorta via activation of tyrosine kinase / H. Suenaga, K. Kamata // *Br. J. Pharmacol.* – 2002. – V. 35. – P. 789–799.
30. Colles S. M. Lysophosphatidylcholine-induced cellular injury in cultured fibroblasts involves oxidative events / S. M. Colles, Guy M. Chisolm // *The Journal of Lipid Research*. – 2000. – V. 41. – P. 1188–1198.
31. Kume N. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells / N. Kume, M. I. Cybulsky, M. A. Gimbrone // *J. Clin. Invest.* – 1992. – V. 90. – P. 1138–1144.
32. Братусь В. В. Воспаление и проатерогенные нарушения обмена липопротеинов: взаимосвязь и причинно-следственная зависимость // Украинский ревматологический журнал. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 13–22.
33. Проказова Н. В. Влияние лизофосфатидилхолина на передачу трансмембранного сигнала внутри клетки / Н. В. Проказова, Н. Д. Звездина, А. А. Коротаева // *Биохимия*. – 1998. – Т. 63, № 1. – С. 38–46.
34. Schneider R. The role of lipids in the biogenesis of integral membrane proteins / R. Schneider, A. Toulmay // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2007. – V. 73, Iss. 6. – P. 1224–1232.
35. Protective effects of TES trioleate, an inhibitor of phospholipase A2, on reactive oxygen species and UVA-induced cell damage / S. N. Park, M. J. Kim, J. H. Na [et al.] // *J. Photochem Photobiol B*. – 2016. – V. 164. – P. 30–35.
36. Лечебное воздействие липосом при геморрагическом шоке (экспериментальное исследование) / Г. Ф. Лескова, Г. Н. Крыжановский, В. И. Швец, Ю. М. Краснопольский // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 4. – С. 88–93.
37. Boots A. W. Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical / A. W. Boots, G. R. M. Haenen, A. Bast // *European Journal of Pharmacology*. – 2008. – V. 585. – P. 325–337.
38. Reed J. C. Cytochrome c: Can't Live with It — Can't Live without It / J. C. Reed // *Cell*. – 1997. – V. 91. – P. 559–562.
39. Ващенко В. И. Цитохром С как лекарственное средство: прошлое, настоящее, будущее / В. И. Ващенко, К. П. Хансон, П. Д. Шабанов // Обзор клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 27–37.
40. Транзиторные нарушения сердечно-сосудистой системы у новорожденных / А. В. Сукало, А. К. Ткаченко, Е. К. Хрусталева [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 3. – С. 5–11.
41. Зинченко В. А. Цитохром С в комплексной терапии больных с нарушением мозгового и коронарного кровообращения / В. А. Зинченко, Н. Д. Сидорова // *Клиническая мед.* – 1985. – Т. 63, № 9. – С. 49–51.
42. Туранов М. Ю. Цитохром С в терапии дыхательной недостаточности у больных хроническим бронхитом / М. Ю. Туранов // Дыхательная недостаточность. Сборник Научных Трудов ММСИ. – Москва, 1986. – С. 83–85.
43. Садфуранова Г. Ш. Эффективность железотерапии и комбинированного лечения больных железодефицитной анемией применением цитохрома С / Г. Ш. Садфуранова // Анемия и анемические синдромы. – Уфа, 1991. – С. 92–98.
44. Новиков В. С. Применение цитохрома С для нормализации нарушения резистентности / В. С. Новиков // Цитохром С и его клиническое применение. – Ленинград : ЛНИИГиПК, 1990. – С. 52–57.
45. Андриянова И. Г. Результаты клинического применения препарата цитохрома С / И. Г. Андриянова, Н. Д. Сидорова, Е. А. Селиванов // Поликлиника. – 2011. – № 1. – С. 39–41.
46. Бриккер В. Н. Применение цитохрома С для предупреждения фибрилляции желудочков при острой коронарной недостаточности в эксперименте и его влияние на дыхательную активность миокарда / В. Н. Бриккер, Е. И. Вольперт, И. Е. Ганелина // Кардиология. – 1970. – № 3. – С. 91–95.

Н. В. Добреля, Н. С. Гула, С. М. Тишкін, О. С. Хромов

Гемодинамічні ефекти ліпосомальних препаратів при ізоволімічному поповненні гострої масивної крововтрати

Мета дослідження – вивчення можливості використання ліпосомальних препаратів для корекції порушень гемодинаміки на моделі гострої масивної крововтрати в щурів (2,5 мл/100 г зі швидкістю 2 мл/хв).

Порівняльне вивчення доцільності застосування ліпосомальних препаратів при гострій масивній крово-

втрата з метою корекції гемодинамічних порушень показало, що введення суспензії фосфатидилхолінових ліпосом (5 мг/100 г за фосфоліпідом) або ліпофлавоу (5 мг/100 г за фосфоліпідом) в ізоволюмічному об'ємі фізіологічного розчину через 5 хв після крововтрати сприяє стабілізації артеріального тиску протягом періоду спостереження; суспензія ліпохрому в дозі 1 мг/100 г за цитохромом таких властивостей не має.

Уведення суспензії фосфатидилхолінових ліпосом або ліпохрому в ізоволюмічному об'ємі фізіологічного розчину через 30 хв після крововтрати супроводжується деякою стабілізацією гемодинаміки: величини артеріального тиску зберігались на рівні, більшому ніж 40 % від початкових показників. Використання суспензії ліпофлавоу у цей період не призводить до корекції гемодинамічних порушень.

При введенні ліпофлавоу та ліпохрому через 5 хв після крововтрати спостерігається позитивна інотропна дія, яка проявляється збільшенням скорочувальної здатності міокарда. Застосування всіх досліджуваних ліпосомальних препаратів у відтермінований від моменту крововтрати період сприяє підтриманню скорочувальної здатності серця.

Доцільність використання ліпосомальних препаратів для корекції порушень гемодинаміки при гострій масивній крововтраті потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: гостра масивна крововтрата, гемодинаміка, ліпосомальні препарати

Н. В. Добреля, Н. С. Гула, С. М. Тишкин, А. С. Хромов

Гемодинамические эффекты липосомальных препаратов при изоволюмическом восполнении острой массивной кровопотери

Цель исследования – изучение возможности использования липосомальных препаратов для коррекции нарушений гемодинамики у крыс при острой массивной кровопотере (2,5 мл/100 г со скоростью 2 мл/мин).

Сравнительное изучение целесообразности применения липосомальных препаратов показало, что введение суспензии фосфатидилхолиновых липосом (5 мг/100 г по фосфолипиду) или липофлавоу (5 мг/100 г по фосфолипиду) в изоволюмическом объеме физиологического раствора через 5 мин после кровопотери способствует стабилизации артериального давления на протяжении периода наблюдения; суспензия липохрома в дозе 1 мг/100 г по цитохрому таких свойств не имеет.

Введение суспензии фосфатидилхолиновых липосом или липохрома в изоволюмическом объеме физиологического раствора через 30 мин после кровопотери сопровождается некоторой стабилизацией гемодинамики: величины артериального давления сохраняются на уровне выше, чем 40 % от исходных показателей. Использование суспензии липофлавоу в этот период не приводит к коррекции гемодинамических нарушений.

При введении липофлавоу и липохрома через 5 мин после кровопотери выявлено положительное инотропное действие, которое проявлялось в увеличении сократительной способности миокарда. Применение всех исследуемых липосомальных препаратов в отсроченный с момента кровопотери период способствует повышению сократительной способности сердца.

Целесообразность использования липосомальных препаратов для коррекции нарушений гемодинамики при острой массивной кровопотере требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: острая массивная кровопотеря, гемодинамика, липосомальные препараты

N. V. Dobrelia, N. S. Hula, S. M. Tishkin, O. S. Khromov

Hemodynamic Effects of the Liposomal drugs in Isovolumically Replenishment Acute Massive Hemorrhage

The aim of investigation was to elucidate the feasibility of using liposomal drugs for hemodynamic disorders correction in acute blood loss in rats (2.5 ml/100 g at the rate of 2 ml/min).

A comparative study of expediency of use of the liposomal drugs for correction of hemodynamic disorders has shown that infusion of the phosphatidylcholine liposome suspension (5 mg of phospholipid per 100 g body weight) or lipoflavon (5 mg of phospholipid per 100 g body weight) in saline isovolumic volume 5 min after hemorrhage has significant hemodynamic effects; whereas lipochrome suspension (1 mg of cytochrome per 100 g body weight) does not have such properties.

Infusion of the phosphatidylcholine liposome or lipochrome suspension in saline isovolumic volume 30 min after hemorrhage is accompanied by certain haemodynamic stabilization: arterial pressure persists in the higher level than 40 % of initial value. The suspension of lipoflavon in this period does not result in correction of hemodynamic disturbances.

Infusion of lipoflavon or lipochromes 5 min after hemorrhage demonstrated a positive inotropic effect manifested in myocardial contractility increasing. All study liposomal drugs used in delayed period after bleeding contribute to improvement of the heart contractility.

An expediency of use of the liposomal drugs for correction of hemodynamic disorders in acute massive hemorrhage requires further studies.

Key words: acute massive hemorrhage, hemodynamics, liposomal drugs

Надійшла: 16 грудня 2016 р.

Контактна особа: Добреля Наталія Володимирівна, науковий співробітник,
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Е. Потьє, м. Київ, 03057.
Тел.: + 38 0 44 456 02 88. Електронна пошта: ndobrelia@gmail.com

В. І. Жилюк¹, В. Й. Мамчур¹, А. Е. Левих¹, І. В. Сапсай²

Експериментальне дослідження місцево-подразнювальних властивостей розчину морфолінієвої солі тіазотної кислоти при внутрішньовенному та внутрішньом'язовому введенні

¹Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

²ПАО «Галичфарм», Корпорація «Артеріум», м. Київ

Ключові слова: місцево-подразнювальні властивості, морфолінієва сіль тіазотної кислоти, внутрішньом'язове введення, внутрішньовенне введення

Метаболітотропні засоби – численна група різноманітних лікарських засобів, дія яких базується на відновленні біохімічних реакцій обміну речовин, що порушуються патологічним процесом [1]. Можна припустити, що ера вітчизняних метаболітотропних препаратів почалася в 80-х роках ХХ століття, коли були встановлені антиоксидантні та антигіпоксанти властивості нових азотистих гетероциклічних сполук ряду 1,2,4-триазолу, що були синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету. Структурна подібність до попередників синтезу гуанілатів, які відіграють суттєву роль у регуляції обмінних процесів, а також низький рівень токсичності й здатність активувати репаративні процеси визначили напрям подальших досліджень, а саме вивчення протиішемічної активності.

Водночас порівняльний аналіз фармакологічних, токсикологічних і фармацевтичних властивостей похідних 1,2,4-триазолу показав, що найперспективнішою сполукою для подальших досліджень та впровадження в клініку є морфоліній [(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо] ацетат, який отримав назву Тіотриазолін (міжнародна непатентована назва – тіазотна кислота).

Слід зазначити, що фармакологічна активність тіазотної кислоти у формі морфолінієвої солі підтверджена численними експериментальними та клінічними дослідженнями. Встановлено, що лікувальні ефекти препарату забезпечуються його здатністю підсилювати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу та зменшувати пригнічення процесів окиснення в циклі трикарбонних кислот зі збереженням резервів внутрішньоклітинного АТФ [2].

Препарат активує систему антиоксидантного захисту та гальмує процеси окиснення ліпідів (ПОЛ) в ішемізованих ділянках. Цей механізм реалізується шляхом взаємодії електронної хмари п'ятичленного циклу Тіотриазоліну з вільними радикалами й утворення неактивних продуктів, швидкість рекомбінації яких суттєво нижча, ніж швидкість перебігу реакцій ПОЛ [3].

Сьогодні встановленими є антиангінальна, антиаритмічна, гепатопротекторна, церебропротекторна, гастропротекторна, сечогінна, гіполіпідемічна та імуномодуюча активності тіазотної кислоти у формі морфолінієвої солі [4–6].

Слід зазначити, що численними дослідженнями на достатньому рівні визначений і високий профіль безпеки препарату, зокрема, показники гострої токсичності, токсичності в разі повторних введень, мутагенності, ембріотоксичності, канцерогенності та алергенності [3, 7].

Зважаючи на високу терапевтичну активність та безпечність застосування,

з 1994 року Тіотриазолін у вигляді розчину для ін'єкцій дозволений для медичного використання. Водночас удосконалення існуючих лікарських форм морфолінієвої солі тіазотної кислоти, дослідження нових властивостей, а також подальше визначення профілю безпеки цього препарату продовжуються й понині. Шляхом збільшення в складі лікарського засобу (ЛЗ) «Тіотриазолін», розчин для ін'єкцій, концентрації морфолінієвої солі тіазотної кислоти до 50 мг/мл досягається зростання добової дози діючої речовини без збільшення кратності прийому та об'єму разової дози. За рахунок цього забезпечується досягнення більш вираженого протипіщмічного та гепатопротекторного ефекту морфолінію тіазотату зі збереженням комплаєнтності існуючої лікарської форми Тіотриазоліну, розчину для ін'єкцій, 25 мг/мл.

Водночас необхідно зважати на те, що збільшення концентрації діючої речовини досить часто призводить до появи місцевоподразнюючого ефекту ЛЗ. *Мета дослідження* – встановлення місцевоподразнювальної активності тіазотної кислоти у формі морфолінієвої солі в концентрації 50 мг/мл, при внутрішньовенному та внутрішньом'язовому введенні.

Матеріали та методи. Експеримент виконано на 15 нелінійних кролях-самцях масою (2500 ± 500) г на початок експерименту, що пройшли попередню акліматизацію впродовж 14 діб.

За одну добу до початку проведення дослідження всі тварини були оглянуті кваліфікованим ветеринаром. Рандомізація в групі проведена методом мінімізації відмінностей за масою. Маркування тварин було проведено за допомогою 1 % розчину брильянтового зеленого.

Утримання експериментальних тварин здійснювалося відповідно до санітарно-гігієнічних норм віварію ДЗ «ДМА МОЗ України» (температура повітря: (22 ± 2) °C, світлий/темний цикл: 12/12 год, їжа та пиття *ad libitum*). Усі досліді проводили відповідно до законодавства України з дотриманням відповідних правил ICH/GLP (Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження»),

правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes) [7–9]. Протокол експериментальних досліджень затверджений рішенням комісії з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол від 21 травня 2014 р. № 5).

У дослідженні використано ЛЗ «Тіотриазолін, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл, по 4 мл в ампулах», виробництва ПАТ «Галичфарм» (Україна). Склад: 1 мл розчину містить морфолінієвої солі тіазотної кислоти 50 мг, що еквівалентно 33,3 мг тіазотної кислоти; МНН: тіазотна кислота.

Дослідження проведено відповідно до модифікованої методики Shintani et al. [10–12].

Дози досліджуваного ЛЗ при внутрішньовенному і внутрішньом'язовому введенні, 0,5 мл і 1,0 мл розчину відповідно, обрані згідно з рекомендаціями щодо вивчення місцевоподразнюючої дії. Дози не перевищують максимально допустимі об'єми при даних шляхах введення. Оскільки в дослідженні вивчали місцевоподразнювальну дію, усім експериментальним тваринам вводили однакову дозу, не беручи до уваги масу тіла кожної тварини.

Дослідження місцевоподразнювальних властивостей при внутрішньовенному введенні. Для дослідження місцевоподразнювальних властивостей при внутрішньовенному введенні препарату здорові тварини були рандомізовані на 2 групи по 3 особи. ЛЗ «Тіотриазолін, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл», виробництва ПАТ «Галичфарм» вводили внутрішньовенно болюсно в крайову вену всім тваринам у дозі 0,5 мл. Як негативний контроль у контрлатеральну вену вводили внутрішньовенно 0,5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду.

Після введення препарату протягом усього дослідження проводили щоденне спостереження за станом тварин та місцем проведення ін'єкції. Оцінку реакції тканин на введення досліджуваного

засобу проводили через 24 та 72 год.

Візуально за допомогою лупи проводили дослідження тканин у місці ін'єкції. Реакцію оцінювали за шкалою (табл. 1). У подальшому проводили розрахунок середнього бала, а саме:

- 0,0–0,4 – місцевоподразнювальна дія відсутня;
- 0,5–1,4 – дуже слабка місцевоподразнювальна дія;
- 1,5–2,4 – слабка місцевоподразнювальна дія;
- 2,5–3,4 – помірна місцевоподразнювальна дія;
- 3,5–4,4 – виражена місцевоподразнювальна дія;
- 4,5 і більше – різко виражена місцевоподразнювальна дія.

Дослідження місцевоподразнювальних властивостей при внутрішньом'язовому введенні. Для дослідження місцевоподразнювальних властивостей при внутрішньом'язовому введенні препарату здорові тварини були рандомізовані на 3 групи по 3 особини. За один день до проведення процедури в місці для ін'єкції препарату обережно видаляли шерсть. Введення 1 мл ЛЗ «Тіотриазолін, розчин для ін'єкцій, 50 мг/

мл» здійснювали в правий латеральний широкий м'яз стегна (*m. vastus lateralis*). Як негативний контроль у лівий латеральний широкий м'яз стегна виконували відповідну ін'єкцію 1,0 мл 0,9 % розчину натрію хлориду.

Оцінку загального стану та реакції тканин проводили через 24, 48 та 72 год після введення препарату за умов тіопенталового наркозу.

Попередньо проводили оцінку стану шкірного покриву та пальпацію тканин у місці ін'єкції. Потім латеральний широкий м'яз стегна з обох сторін розтинали та проводили візуальну оцінку стану тканин у місці ін'єкції. Реакцію оцінювали за шкалою (табл. 2) шляхом розрахунку середнього бала.

Цифрові експериментальні дані обраховували методом варіаційної статистики за допомогою програми статистичного аналізу AnalystSoft, StatPlus, версія 2006 року.

Достовірність отриманих даних оцінювали за допомогою параметричного (t-критерій Стьюдента), а у випадку неправильного розподілу – непараметричного (Манна-Уїтні) критерію порівняння.

Відмінності вважали статистично

Таблиця 1

Шкала оцінки місцевоподразнювальної дії препарату при внутрішньовенному введенні

Реакція в місці введення	Бал
Видима реакція відсутня	0
Незначна гіперемія в місці ін'єкції	1
Помірна гіперемія та/або зміни кольору вени та оточуючих тканин у місці ін'єкції	2
Виразні зміни кольору вени та оточуючих тканин у місці ін'єкції з частковою чи повною оклюзією вени	3

Таблиця 2

Шкала оцінки місцевоподразнювальної дії препарату при внутрішньом'язовому введенні

Реакція в місці введення	Бал
Видима реакція відсутня	0
Незначна гіперемія	1
Помірна гіперемія та/або зміни кольору тканин у місці ін'єкції	2
Чіткі зміни кольору тканин у місці введення препарату порівняно з оточуючими тканинами	3
Коричнева дегенерація з невеликим вогнищем некрозу	4
Суттєва зона некрозу чи формування абсцесу, який займає значну частину м'яза	5



Рис. 1. Стан шкірних покривів у місці введення та по ходу крайової вени вуха кроля через 24 год після внутрішньовенного введення досліджуваного препарату (стрілкою зазначене місце введення)



Рис. 2. Стан шкірних покривів у місці введення та по ходу крайової вени вуха кроля через 72 год після внутрішньовенного введення досліджуваного препарату (стрілкою зазначене місце введення)

значимими при $p < 0,05$. Перед використанням параметричного t -критерію Стьюдента проводили перевірку гіпотези закону нормального розподілу випадкових величин з використанням критерію Шапіро-Уїлка.

Результати та їх обговорення. Дослідження місцевоподразнювальних властивостей при внутрішньовенному введенні. Отримані результати свідчать, що через 24 та 72 год після внутрішньовенного введення розчину тіазотної кислоти у формі морфолінієвої солі, 50 мг/мл, у дослідженій дозі рухова та поведінкова активність, а також споживання корму та води тваринами не змінювалися. Шерстяний покрив у місці введення, а також по ходу крайової вени не змінювався, явища гіперемії, зміни кольору тканин, крововиливи, дегенерація тканин та некроз були відсутні (рис. 1, 2). Зміни також були

відсутні в разі введення ізотонічного розчину натрію хлориду.

Водночас візуальна морфологічна оцінка встановила відсутність змін венозної стінки в місці введення, ознак гіперемії, змін кольору навколишніх тканин, гематом, а також дегенеративних і некротичних процесів (табл. 3).

Дослідження місцевоподразнювальних властивостей при внутрішньом'язовому введенні. Визначено, що через 24, 48 і 72 год після внутрішньом'язового введення досліджуваного препарату шкірні покриви та шерстяний покрив у місці введення не змінювалися, явищ гіперемії, інфільтратів, змін кольору навколишніх тканин, крововиливів, дегенерації та некрозу тканин не зафіксовано (рис. 3–5). Подібну картину спостерігали й у разі введення фізіологічного розчину натрію хлориду.

Таблиця 3

Вивчення місцевоподразнювальної активності лікарського засобу «Тіотриазолін, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл» при одноразовому внутрішньовенному введенні кролям

Кількість тварин у групі	Строк спостереження, год	Реакція в місці ін'єкції, бал
<i>Тіотриазолін, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл, 0,5 мл</i>		
3	24	0
3	72	0
<i>Ізотонічний розчин натрію хлориду, 0,5 мл</i>		
3	24	0
3	72	0



Рис. 3. Стан шкірних покривів задньої поверхні стегна кроля в місці ін'єкції через 24 год після внутрішньом'язового введення досліджуваного препарату (стрілкою зазначене місце введення)



Рис. 4. Стан шкірних покривів задньої поверхні стегна кроля в місці ін'єкції через 48 год після внутрішньом'язового введення досліджуваного препарату (стрілкою зазначене місце введення)

Візуальна морфологічна оцінка при поздовжньому розрізі шкіри та м'язової тканини задньої поверхні стегна дозволила встановити відсутність будь-яких змін навколишніх тканин у місці введення препарату. Гематоми, абсцеси та некротичні зміни не відмічені, що вказувало на відсутність подразнювальної дії ЛЗ «Тіотриазолін, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл», при внутрішньом'язовому введенні (табл. 4).

Висновок

Таким чином, одноразове внутрішньовенне чи внутрішньом'язове введення морфолініевої солі тіазотної кислоти у вигляді 5 % розчину для ін'єкцій не чинить подразнювальної дії на навколишні тканини, а також на загальний стан експериментальних тварин.

Проведеними дослідженнями підтверджується відсутність місцевого по-



Рис. 5. Стан шкірних покривів задньої поверхні стегна кроля в місці ін'єкції через 72 год після внутрішньом'язового введення досліджуваного препарату (стрілкою зазначене місце введення)

дразнювальної дії в ЛЗ «Тіотриазолін, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл», виробництва ПАТ «Галичфарм» при одноразовому введенні.

Таблиця 4

Вивчення місцевопідразнювальної дії лікарського засобу «Тіотриазолін, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл» при одноразовому внутрішньом'язовому введенні кролям

Кількість тварин у групі	Строк спостереження, год	Реакція в місці ін'єкції, бал
<i>Тіотриазолін, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл, 1 мл</i>		
3	24	0
3	48	0
3	72	0
<i>Ізотонічний розчин натрію хлориду, 1 мл</i>		
3	24	0
3	48	0
3	72	0

1. Вплив антигіпертензивних та метаболітотропних препаратів на жирнокислотний склад ліпідів кардіоміоцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / А. М. Пузиренко, І. С. Чекман, Т. С. Брюзгіна, Н. О. Горчакова // Укр. біохім. журн. – 2013. – Т. 85, № 4. – С. 67–74.
2. Приходько В. Ю. Метаболическая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях / В. Ю. Приходько // Ліки України. – 2009. – № 4 (130). – С. 61–64.
3. Тиотриазолин, тиоцетам, тиодарон в практике врача: монография / Н. А. Волошин, В. А. Визир, И. Н. Волошина. – Запорожье : ЗГМУ, 2008. – 220 с.
4. Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, В. А. Визир [и др.]. – Запорожье : Печатный мир, 2012. – 300 с.
5. Савустьяненко А. В. Визитная карточка украинской фармакологии: тиотриазолин (физиологические и клинические аспекты применения) / А. В. Савустьяненко // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 15 (252). – С. 19–21.
6. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [и др.]. – Запорожье, 2005. – 156 с.
7. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках / Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2003. – № 2 (22). – С. 108–109.
8. Закон України. Про захист тварин від жорстокого поводження [Електронний ресурс] // Відомості Верховної Ради України (ВВР). – 2006. – Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. – Strasburg, Council of Europe, Publication and Documents Division. – Printed in France. – Edition November, 1987.
10. A new method to determine the irritation of drugs after intramuscular injection in rabbits / S. Shintani, M. Yamazaki, M. Nakamura, I. Nakayama // Toxicology and Applied Pharmacology. – 1967. – V. 11 (2). – P. 293–295.
11. Gad S. C. Drug Safety Evaluation / S. C. Gad // John Wiley and Sons. – New York, 2002. – 1007 p.
12. Suckow M. A. The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents / M. A. Suckow, K. A. Stevens, R. P. Wilson. – Academic Press, 2012. – 1268 p.

В. І. Жилук, В. Й. Мамчур, А. Е. Левих, І. В. Сапсай

Експериментальне дослідження місцево-подразнювальних властивостей розчину морфолініевої солі тіазотної кислоти при внутрішньовенному та внутрішньом'язовому введенні

Мета дослідження – встановлення місцевоподразнювальної активності тіазотної кислоти у формі морфолініевої солі при внутрішньовенному та внутрішньом'язовому введенні. Дослідження проведено відповідно до модифікованої методики Shintani et al. на 15 нелінійних кролях-самцях масою (2500 ± 500) г. Введення лікарського засобу «Тиотриазолін», розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл здійснювали в крайову вену чи правий латеральний широкий м'яз стегна (*m. vastus lateralis*) у дозах 0,5 мл і 1,0 мл відповідно. Після введення препарату протягом усього дослідження проводили щоденне спостереження за станом тварин та місцем проведення ін'єкції. Оцінку реакції тканин на введення досліджуваного засобу проводили візуально за допомогою лупи через 24, 48 та 72 год у місці ін'єкції та оцінювали за бальною шкалою.

Встановлено, що протягом усього періоду спостережень як після внутрішньовенного, так і внутрішньом'язового введення розчину тіазотної кислоти у формі морфолініевої солі шерстяний покрив у місці введення, а також по ходу крайової вени не змінювався, явища гіперемії, зміни кольору тканин, крововиливи, дегенерація тканин, абсцеси та некротичні зміни були відсутні.

Таким чином, одноразове внутрішньовенне чи внутрішньом'язове введення морфолініевої солі тіазотної кислоти у вигляді 5 % розчину для ін'єкцій не чинить подразнювальної дії на навколишні тканини, а також не впливає на загальний стан експериментальних тварин.

Ключові слова: місцево-подразнювальні властивості, морфолінієва сіль тіазотної кислоти, внутрішньовенне введення, внутрішньом'язове введення

В. И. Жилук, В. И. Мамчур, А. Э. Левых, И. В. Сапсай

Экспериментальное исследование местно-раздражающих свойств раствора морфолиниевой соли тиазотной кислоты при внутривенном и внутримышечном введении

Цель исследования – изучение местнораздражающей активности тиазотной кислоты в форме морфолиниевой соли при внутривенном и внутримышечном введении. Исследование проведено в соответствии с модифицированной методикой Shintani et al. на 15 нелинейных кроликах-самцах массой (2500 ± 500) г. Введение лекарственного средства «Тиотриазолин, раствор для инъекций, 50 мг/мл» осуществляли в краевую вену или правую латеральную широкую мышцу бедра (*m. vastus lateralis*) в дозах 0,5 мл и 1,0 мл соответственно, которые основаны на рекомендациях методики. После введения препарата в течение всего исследования проводили ежедневное наблюдение за

состоянием животных и местом инъекции. Оценку реакции тканей на введение исследуемого средства проводили визуально через 24, 48 и 72 ч по бальной шкале.

Установлено, что как после внутривенного, так и внутримышечного введения раствора тиазотной кислоты в форме морфолиниевой соли шерстяной покров в месте введения, а также в проекции краевой вены не изменялся, явления гиперемии, изменения цвета тканей, кровоизлияния, дегенерация тканей, абсцессы и некротические изменения отсутствовали.

Таким образом, однократное внутривенное или внутримышечное введение тиазотной кислоты в форме морфолиниевой соли в виде 5% раствора для инъекций не оказывает раздражающего действия на окружающие ткани, а также на общее состояние экспериментальных животных.

Ключевые слова: местно-раздражающие свойства, морфолиниевая соль тиазотной кислоты, внутривенное введение, внутримышечное введение

V. I. Zhyliuk, V. I. Mamchur, A. E. Lievykh, I. V. Sapsay

Experimental study of local tolerance of tiazotic acid morfoline salt solution after intravenous and intramuscular administration

The aim of the study was to determine local tolerance of tiazotic acid in the form of morfoline salt on surrounding tissues after intravenous and intramuscular administration. The study was conducted in accordance with the modified method of Shintani et al. using 15 male rabbits weighing (2500 ± 500) g. The introduction of the medicinal product Thiotriazolin, solution for injections, 50 mg/ml, was carried out in marginal ear vein or right lateral wide muscle of thigh (*m. vastus lateralis*) in doses 0,5 ml and 1,0 ml respectively. After administration of the drug daily monitoring of the animals and the place of injection were conducted during the whole study. Assessment of tissue reactions to the medicinal product was performed visually using the magnifying glass after 24, 48 and 72 h after injection using a point scale.

It was established that throughout the entire period of the study after both intravenous and intramuscular administrations of solution of tiazotic acid in the form of morfoline salt the hair at the injection site and along the marginal ear vein did not change, redness, discoloration of tissues, hemorrhage, degeneration of tissues, abscesses and necrotic changes were absent.

Thus, single intravenous or intramuscular administration of tiazotic acid morfoline salt in the form of 5 % solution for injection has no irritant effect on surrounding tissues and general condition of experimental animals.

Key words: local tolerance, tiazotic acid morfoline salt, intravenous administration, intramuscular administration

Надійшла: 5 грудня 2016 р.

Контактна особа: Жилиук В. І., ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», буд. 9, вул. Володимира Вернадського, м. Дніпро, 49044. Тел.: + 38 0 56 713 52 57.

O. I. Kharchenko, O. S. Kostiuk, I. V. Kizub,
O. M. Savchuk, L. I. Ostapchenko

The changes in the level of G class immunoglobulins in serum of rats under long-term ethanol administration

*Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine»
of Taras Shevchenko National University of Kyiv», Kyiv*

Key words: immunoglobulins, long-term ethanol administration, blood serum, rats

The criterion of the body state is a balance of proteins and peptides in the blood serum. In pathological conditions, this balance is disturbed, resulting in ratio changes between proteins and peptides in blood. Chronic alcohol intoxication leads to a change in correlation levels of many peptides that plays an important role in etiology and pathogenesis of alcoholism [1]. The development of alcohol addiction is often accompanied by change in immune response of the organism, however there is only a limited amount of data in literature on the influence of ethanol on the immune system. In recent years, scientists increased their interest to the role of antibodies in regulation of biological functions, and in the ability to determine the levels of some autoantibodies as certain markers of the body state during chronic alcohol consumption [2, 3].

Serum immunoglobulins levels are determined routinely in clinical practice, because they provide key information about the humoral immune status [4]. Determining the distribution of immunoglobulins levels in general population is important for the interpretation of reference values. It is necessary to take into account the significant differences between subgroups, which are defined by age, gender, lifestyle – smoking or consuming alcohol [5, 6, 8]. For instance, it is reported that IgG levels are directly proportional to age and inversely proportional to smoking and moderate alcohol consumption [4]. Prognostic significance

is attributed to association between alcoholism and the human leukocyte antigens (HLA) system. It is known that the detection of these antigens is associated with higher concentration of immunoglobulins in the blood plasma [7]. Nevertheless, there is a lack of studies dedicated to a possible impact of these factors on the level of immunoglobulins in blood. In view of the above mentioned, *the aim of this study* was to determine the dynamics of change in G class immunoglobulin levels in the blood serum of white rats under long-term administration of ethanol.

Materials and methods. Experiments were conducted on white rats (males) weighing 180–200 g, which were on a standard vivarium diet with free access to water. 240 rats were taken for the study. The animals were divided into 2 groups: 1 – a group of control animals; 2 – a group of rats with chronic alcohol administration.

Experiments were conducted in compliance with the standards of the Council of Europe's Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 2010/10/63 EU.

In this work, we used a model of chronic alcohol administration of 30 % ethanol. Ethanol was administered intragastrically at a dose of 2 ml per 100 g of the body weight of the animal for 21 days once per day.

After 21 days, both the experimental and control rats were sacrificed under a mild diethyl ether anesthesia by decapitation.

The blood serum was obtained from the whole blood of rats at 1, 3, 7, 11, 21, and 28 days from the start of the experiment. To remove fibrinogen and related

proteins, the blood was left in thermostat at 37 °C for 4 hours, and thereafter the samples were centrifuged at 2000 g for 40 min. The obtained supernatant was collected and used in further work.

G class immunoglobulins were isolated from the blood serum samples by protein A-Sepharose affinity chromatography [9]. To create the optimal conditions for purification, the blood serum was applied on a column at the rate of 1 ml/min in the volume of 25 % of the total volume of the carrier. Non-specifically bound material was washed out with ten column volumes of 50 mM Na-phosphate buffer, pH 7,4. A fraction of affinity-bound antibodies was eluted with 100 mM glycine-HCl, pH 2,2 at a rate of 2 ml/min. The eluate was collected while monitoring the absorbance at 280 nm and was immediately neutralized with 1M Tris solution to pH 7,6. The samples that contained protein were combined and salted out with ammonium sulfate to a final concentration of 45 % and left overnight at 4 °C. After this, the samples were centrifuged at 1000 g for 30 min and the resulting precipitate was dissolved in 0,05 M Na-phosphate buffer, pH 7,4. The fraction was additionally cleaned using a column with Sephadex G75 in order to remove heavy and light chains of immunoglobulins. Chromatographic separation was carried out in 50 mM Na-phosphate buffer, pH 7,4, at a rate of 1 ml/min.

To check the purity of obtained antibodies disc-electrophoresis in 7,5 % polyacrylamide gel with sodium dodecyl sulfate was performed according to Lemli's method [10]. To restore the disulfide bonds 5 % beta-mercaptoethanol (β -ME) was used. A mixture of proteins (Amersham Biosciences Ltd., the United Kingdom) with molecular masses of 94,0 kDa (phosphorylase B), 67,0 kDa (albumin), 43,0 kDa (ovalbumin), 30,0 kDa (anhydrase), 20,1 kDa (soybean trypsin inhibitor), 14,4 kDa (lactalbumin) were used as markers. Electrophoresis was performed in vertical gel slab electrophoresis apparatus (Amersham Biosciences, Ltd., the United Kingdom) in 1 mm thick slabs. Gels were stained with 0,125 % coomassie G-250 solution in 25 % isopropanol and 10 % acetic acid. Amount of protein was detected by densitometry.

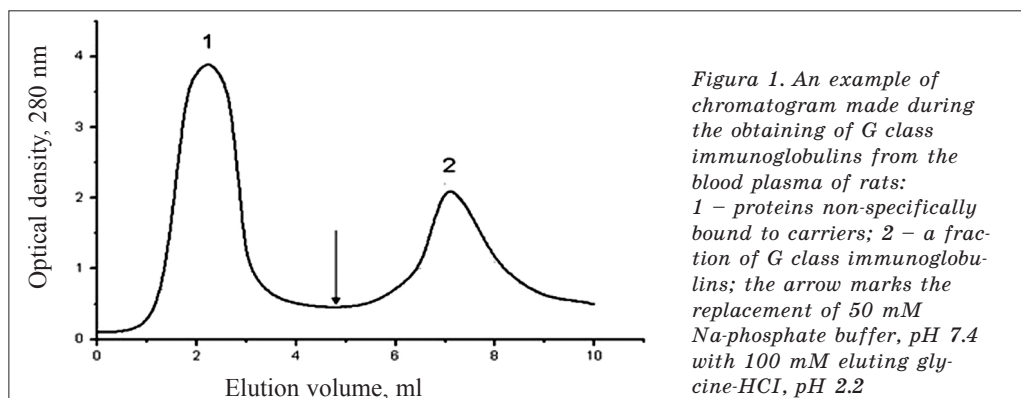
The obtained data were calculated and expressed as the mean $\pm$ standard error of the mean ($M \pm m$). Data were compared using Student's t-test. Differences were considered to be statistically significant at $p < 0,05$.

Results and discussion. To study the effect of long-term ethanol administration on IgG levels in the blood serum of rats the method of protein A-Sepharose affinity chromatography was performed. This method allows accomplishing two tasks at once: deriving a pure fraction of antibodies, suitable for use in experimental work and determining their concentration in the blood plasma of each animal.

Figure 1 shows chromatographic separation of the blood serum of rats on the protein A-Sepharose column. Considering the conditions under which this type of chromatography was performed, the 2nd peak represents an almost pure fraction of G class immunoglobulins which are present in serum. Protein A-Sepharose – is an affine sorbent for IgG purification, its capacity is about 20 mg of IgG per 1 ml of gel, which allows to obtain the product efficiently and quickly.

To remove possible admixtures of heavy and light chains of immunoglobulins G, the obtained blood serum eluate was subjected to chromatographic purification on Sephadex G75 column. As a result of chromatographic separation of the sample 3 peaks were obtained (Figure 2). Peak 1 contained proteins with the molecular weight of 150 kDa, which corresponds to the molecular weight of native molecules of G class immunoglobulins. In peaks 2 and 3 were eluted proteins with the molecular weights of about 55 kDa and 25 kDa respectively that represent separated heavy and light chains of immunoglobulins.

In the next stage the purity of obtained IgG preparation was determined by disc-electrophoresis in polyacrylamide gel with sodium dodecyl sulfate. It was shown that eluate, which was obtained during chromatography contains protein that has the same molecular weight as G class antibodies (Figure 3). In the absence of β -mercaptoethanol, the protein fraction had characteristic to immunoglobulins molecular weight of 150 kDa. During the restoration



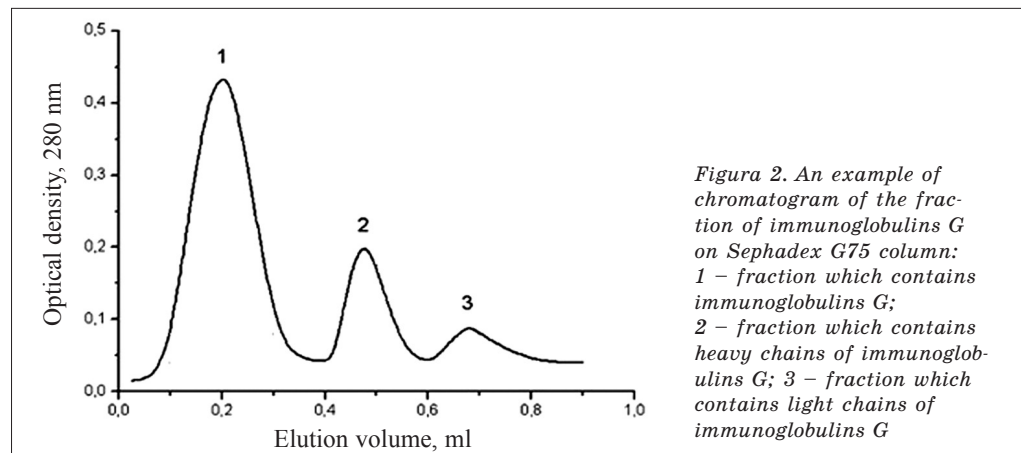
of disulfide bonds the fragments with molecular weight of 26 kDa (light chain) and 55 kDa (heavy chain) were formed. Electrophoretic analysis had also shown the lack of related proteins in fractions.

The analysis of individual pool of antibodies, which were formed in circulatory system during the long-term ethanol administration, showed that the antibody content was increasing under the alcohol effect, peaking on the 11th day of experiment – $(2,38 \pm 0,35)$ mg/ml. In the control samples the antibody content was at the level of $(1,80 \pm 0,25)$ mg/ml. On 21st and 28th day IgG levels remained high. It consisted $(2,18 \pm 0,04)$ and $(2,21 \pm 0,14)$ mg/ml, respectively.

Therefore, during the two-stage chromatographic purification of the blood serum of rats under long-term administration of ethanol we obtained the fraction of IgG's, which contained autoantibodies against the antigens of their own organism. Chronic ethanol consumption caused a significant increase in IgG levels in the blood serum of rats by 32, 21 and 23 % at 11, 21, and 28 days of the experiment

respectively compared to the benchmark. This indicates that new antigens that were formed in the body are not characteristic for physiological condition of the animal. These can be molecules, which underwent structural changes under the influence of acetaldehyde and our results may indicate a dysfunction of the immune system.

It is known that the development of chronic alcohol intoxication is accompanied by an increase in blood levels of acetaldehyde which plays a key role in immune alterations, because it impairs cellular protein functions upon interaction with them, resulting in the formation of new molecules with antigenic properties that are not typical for physiological state of the human body [11]. As a result autoantibodies to the antigens of their own body may be formed. The identified increase in G class immunoglobulins levels compared to the benchmark during the long-term ethanol administration is consistent with the data on the increase of immunoglobulin levels in patients with chronic liver diseases of various etiologies.



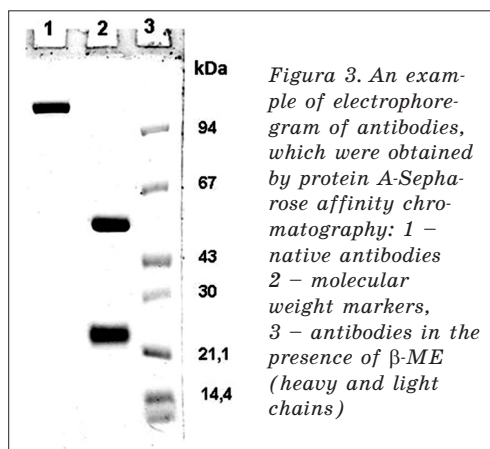


Figura 3. An example of electrophoregram of antibodies, which were obtained by protein A-Sepharose affinity chromatography: 1 – native antibodies 2 – molecular weight markers, 3 – antibodies in the presence of β -ME (heavy and light chains)

Increased levels of IgG are present in the blood serum of patients with such diseases as autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis and may serve as an important diagnostic indicator of these diseases [12]. It is known that autoimmune response may lead to cell death [13].

The autoantibody formation causes dysfunction in all organs but primarily affects the hemostatic system and endocrine glands [14, 15]. It is known that chronic alcohol consumption is considered a potential risk factor for type 2 diabetes mellitus [16]. Given the findings, we can assume that autoantibodies against insulin are present in the IgG pool of rats under conditions of long-term ethanol administration, which is one of the causes of type 2 diabetes development.

Conclusions

Therefore, during long-term ethanol administration to rats the content of G class immunoglobulins increases compared to the control group. This may indicate the emergence of autoantibodies to the antigens of their own organism in the total IgG pool.

1. Isolation of peptide fractions from the serum of patients with alcoholism and a study of their effect on the activity of basic carboxypeptidases / A. K. Kornev, A. G. Boblyov, A. V. Kuznetsov [et al.] // Proceedings of the Penza state Pedagogical university named after V. G. Belinsky. – 2008. – V. 10. – P. 181–185.
2. Alcohol misuse increases serum antibodies to oxidized LDL and C-reactive protein / H. Alho, P. Sil-lanaukee, A. Kalela [et al.] // Alcohol. – 2004. – V. 39, № 4. – P. 312–315.
3. Chronic alcohol consumption is associated with changes in the distribution, immunophenotype, and the inflammatory cytokine secretion profile of circulating dendritic cells / F. J. Laso, J. M. Vaquero, J. Almeida [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2007. – V. 31, № 5. – P. 846–854.
4. Alende R. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities / R. Alende, F. Gude // Clin. Exp. Immunol. – 2008. – V. 151, № 1. – P. 42–50.
5. Horn P. S. Reference intervals: an update / P. S. Horn, A. J. Pesce // Clin. Chim. Acta. – 2003. – V. 334. – P. 5–23.
6. Sasse E. A. Determination of reference intervals in the clinical laboratory using the proposed guideline National Committee for Clinical Laboratory Standards C28-P / E. A. Sasse // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1992. – V. 116. – P. 710–713.
7. Association of HLA antigens with alcoholic disease / R. Corsico, O. L. Pessino, V. Morales, A. Jmeln-insky // J. Stud. Alcohol. – 1988. – V. 49, № 6. – P. 546–550.
8. Khalilov M. Kh. Characteristics of some pathochemical deviations in blood, liver and brain tissues in experimental alcohol intoxication / M. Kh. Khalilov, Sh. Ya. Zakikhordzhaev // Issues of the alcohol-ism clinic: Collection of scientific papers. – 1983. – P. 38–41.
9. Huse K. Purification of antibodies by affinity chromatography / K. Huse, H. J. Bohme, G. H. Scholz // J. Biochem. Biophys. Methods. – 2002. – V. 51, № 3. – P. 217–231.
10. Selected methods for antibody and nucleic acid probes / S. Hockfield, S. Carlson, C. Evans [et al.]. – Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1993. – 676 p.
11. Setshedi M. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease // M. Setshedi, R. J. Wands, S. M. de la Monte1 // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2010. – V. 3, № 3. – P. 178–185.
12. Fallatah H. I. Elevated serum immunoglobulin G levels in patients with chronic liver disease in comparison to patients with autoimmune hepatitis / H. I. Fallatah, H. O. Akbar // Libyan J. Med. – 2010. – V. 5, № 4857. – P. 1–4.
13. Albano E. Role of adaptive immunity in alcoholic liver disease / E. Albano // Int. J. Hepatol. – 2012. – V. 2. – P. 1–7.
14. Culina S. Insulin and type 1 diabetes: immune connections / S. Culina, V. Brezar, R. Mallone // Eur. J. Endocrinol. – 2013. – V. 168, № 2. – P. 19–31.
15. Kershaw G. Laboratory identification of factor inhibitors: an update / G. Kershaw, E. J. Favaloro // Pathology. – 2012. – V. 44, № 4. – P. 293–302.
16. Kim S. J. Alcoholism and diabetes mellitus / S. J. Kim, D. J. Kim // Diabetes Metab. J. – 2012. – V. 36, № 2. – P. 108–115.

O. I. Kharchenko, O. S. Kostiuk, I. V. Kizub, O. M. Savchuk, L. I. Ostapchenko
The changes in the level of G class immunoglobulins in serum of rats under long-term ethanol administration

Despite considerable interest of the basic science researchers and clinicians in the mechanisms of ethanol action on various organs and systems of the body, there's virtually no data on the effects of chronic alcohol intoxication on the levels of serum immunoglobulins, which can act as inducers of biological processes and regulators of adaptation.

The aim of this study was to determine the dynamics of change in G class immunoglobulin levels in the blood serum of white rats under long-term administration of ethanol.

Male rats were divided into two groups: I – control group (intact animals), II – chronic ethanol treatment group (intragastric administration of 30 % ethanol solution for 21 days). Fractions of IgG were obtained from the blood serum of intact rats, and animals under long-term ethanol administration via affinity chromatography followed by disc electrophoresis purification.

Long-term use of ethanol caused elevation of IgG levels in the blood serum of rats by 32, 21, 23 % on the 11, 21, 28 days of the experiment respectively compared to the benchmark. This may indicate the emergence of autoantibodies to the antigens of their own organism in the total IgG pool.

Key words: immunoglobulins, long-term ethanol administration, blood serum, rats

О. І. Харченко, О. С. Костюк, І. В. Кізуб, О. М. Савчук, Л. І. Остапченко
Зміни вмісту імуноглобулінів класу G у сироватці крові щурів за умов тривалого введення етанолу

Незважаючи на значний інтерес як дослідників фундаментальної науки, так і клініцистів до механізмів дії етанолу на різні органи та системи організму, практично відсутні дані щодо впливу хронічної алкогольної інтоксикації на рівень сироваткових імуноглобулінів, які можуть бути індукторами біологічних процесів і регуляторами адаптації.

Мета дослідження – визначити динаміку вмісту імуноглобулінів класу G у сироватці крові білих щурів за тривалого введення етанолу.

Щури-самці були розподілені на дві групи: I – контроль (інтактні тварини), II – група тварин з тривалим введенням етанолу (внутрішньожелудкове введення 30 % розчину етанолу протягом 21 доби). Методом афінної хроматографії з сироватки крові, що була отримана в інтактних щурів і тварин з тривалим введенням етанолу, та з подальшим її очищенням методом диск-електрофорезу були виділені фракції IgG.

Тривале введення етанолу спричинило підвищення вмісту імуноглобулінів класу G у сироватці крові щурів на 32, 21, 23 % на 11, 21, 28 добу експерименту відповідно відносно контрольного показника. Це може вказувати на появу аутоантитіл до антигенів власного організму в загальному пулі IgG.

Ключові слова: імуноглобуліни, тривале введення етанолу, сироватка крові, щури

О. И. Харченко, А. С. Костюк, И. В. Кизуб, А. М. Савчук, Л. И. Остапченко
Изменение содержания иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови крыс при длительном введении этанола

Несмотря на значительный интерес как исследователей фундаментальной науки, так и клиницистов к механизмам действия этанола на различные органы и системы организма, практически отсутствуют данные о влиянии хронической алкогольной интоксикации на уровень сывороточных иммуноглобулинов, которые могут выступать индукторами биологических процессов и регуляторами адаптации.

Цель исследования – определить динамику содержания иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови белых крыс при длительном введении этанола.

Крысы-самцы были разделены на две группы: I – контроль (интактные животные), II – группа животных с длительным введением этанола (внутрижелудочное введение 30 % раствора этанола в течении 21 сут). Методом аффинной хроматографии из сыворотки крови, полученной у интактных крыс и животных с длительным введением этанола, и с дальнейшим её очищением методом диск-электрофореза были выделены фракции IgG.

Длительное употребление этанола вызывало повышение содержания иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови крыс на 32, 21, 23 % на 11, 21, 28 сут эксперимента соответственно относительно контрольного показателя. Это может указывать на появление аутоантител к антигенам собственного организма в общем пуле IgG.

Ключевые слова: иммуноглобулины, длительное введение этанола, сыворотка крови, крысы

Надійшла: 12 грудня 2016 р.

Контактна особа: Кізуб Ігор Володимирович, науковий співробітник, кандидат біологічних наук, Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, буд. 2, просп. Академіка Глушкова, Київ, 03022. Тел.: + 38 0 44 456 02 88. Електронна пошта: buzzmann@ukr.net, kizub@ift.org.ua

Л. И. Кучеренко^{1, 2}, И. Ф. Беленичев¹,
И. А. Мазур^{1, 2}, О. В. Хромылева¹

Исследование кардио- и эндотелиопротекторного действия нового комбинированного лекарственного препарата на основе L-аргинина и тиотриазолина

¹Запорожский государственный медицинский университет

²НПО «Фарматрон», г. Запорожье

Ключевые слова: L-аргинин, тиотриазолин, инфаркт миокарда

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают второе место в структуре инвалидизации и смертности населения промышленно развитых стран [1]. Несмотря на достигнутые успехи в области медикаментозной кардиопротекции смертность от заболеваний сердца остается высокой. Поэтому разработка средств лечения патологий сердечно-сосудистой системы является актуальной задачей современной медицины [1, 2]. В последнее время активно обсуждается вопрос о роли оксида азота, а также веществ, связанных с его обменом, в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Особый интерес представляет метаболический прекурсор NO – L-аргинин, который, увеличивая его концентрацию в тканях, вызывает расширение сосудов и может оказывать противоишемическое и кардиопротективное действие [3, 4]. Несомненный интерес представляет поиск возможностей усиления протекторных свойств L-аргинина за счет комбинирования с веществами, способными улучшить энергообеспечение ишемизированного миокарда и повысить биодоступность образуемого из L-аргинина NO. К таким веществам относят тиотриазолин, который обладает свойствами оказывать протективное действие в отношении транспорта NO за счет сохранения восстановленных тиолов [5]. Для стабилизации NO и его последующей транспортировки существуют такие механизмы, как образование с тиосодержащими

низкомолекулярными соединениями (глутатионом, цистеином, метионином) устойчивых S-нитрозольных комплексов. Подобный механизм стабилизации NO выявлен и у тиотриазолина, он может лежать в основе взаимопотенцирующего действия тиотриазолина и L-аргинина, направленного на восстановление NO-зависимых механизмов физиологической регуляции работы сердца, функции эндотелия, а также на уменьшение ишемического повреждения органов и тканей [5, 6]. Исходя из вышеперечисленного, перспективным является создание нового комбинированного лекарственного препарата, в состав которого входят L-аргинин и тиотриазолин [7]. Данные исследования являются продолжением комплексной научной программы «Целенаправленный поиск биологически активных веществ в ряду азазетериоциклов и создание оригинальных лекарственных средств и фиксированных комбинаций лекарственных препаратов», реализуемой сотрудниками НПО «Фарматрон» и специалистами кафедр фармацевтической химии, фармакологии и медицинской рецептуры ЗГМУ, которые осуществляются под руководством профессора И. А. Мазура [8]. Для этого были изучены различные комбинации L-аргинина с тиотриазолином – 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1 и 7:1 в условиях острой ишемии миокарда и была выявлена оптимальная комбинация L-аргинина с тиотриазолином – 4:1, получившая название «Аргитрил» [7].

Цель исследования – изучение кардио- и эндотелиопротекторного действия потенциального комбинированного

препарата L-аргинина с тиотриазолином (4:1) (Аргитрил) по сравнению с Тивортином (4,2 % раствор) на модели питуитрин-изадринового инфаркта миокарда (ИМ) у крыс.

Материалы и методы. Исследования проведены в соответствии с «Методическими рекомендациями по представлению документации на лекарственные средства в Фармакологический центр МЗ Украины». Исследования на экспериментальных животных были проведены согласно «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».

Опыты выполнены на белых беспородных крысах массой 170–180 г, полученных из питомника ЧП «Биомодельсервис». Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней. Экспериментальных животных содержали на стандартном рационе, в обычных условиях вивария [9]. Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены на группы с помощью метода рандомизации (было отобрано 40 животных).

ИМ моделировали поэтапным введением изадрина и питуитрина по схеме: питуитрин – 0,5 Ед/кг – внутривентриально, через 20 мин изадрин – 100 мг/кг – подкожно, через 6 ч инъекцию изадрина повторяли и через 24 ч вводили оба агента в тех же дозах [9, 10]. Эта модель воспроизводит мелкоочаговый ИМ. В работе использовали питуитрин для инъекций производства АВ «Endokrininiai» (Литва) и изадрин производства Sigma-Aldrich (Lot#BCBV9618 (USA)). Животных выводили из эксперимента через 60 мин после последней инъекции изадрина под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг). Кардиопротекторную активность препаратов оценивали по снижению активности кардиоспецифической креатинфосфокиназы (МВ-КФК) – биохимического маркера ишемического повреждения миокарда, а также по улучшению морфофункциональных показателей кардиомиоцитов. Эндотелиопротекторную активность препарата оценивали по морфофункцио-

нальным параметрам эндотелиоцитов сосудов миокарда.

Исследуемые препараты вводили трижды в течение суток (параллельно с моделированием инфаркта) внутривентриально за 30 мин до инъекции питуитрина и изадрина: Аргитрил (L-аргинин + тиотриазолин 4:1) – 200 мг/кг (в пересчете на L-аргинин), референс-препарат – Тивортин – 4,2 % раствор L-аргинина (Юрия-Фарм, Украина) в дозе 200 мг/кг. Животные интактной и контрольной групп получали физиологический раствор по аналогичной схеме в эквивалентных объемах. В каждой экспериментальной группе было по 10 животных.

По окончании эксперимента у животных под тиопенталнатриевым наркозом (40 мг/кг) вскрывали грудную клетку, производили забор крови из брюшной аорты. Активность общей и МВ-КФК в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Prestige 24i, используя наборы фирмы Cormay (№ каталога 4-420, серия 205-8083 для общей КФК и № 1-227, серия 205-1886 для МВ-КФК). Для морфометрических исследований сердца животных извлекали, выделяли верхушечную часть, которую помещали в фиксатор Карнуа на 24 ч [11]. После стандартной процедуры обезжизивания ткани и ее пропитки хлороформом и парафином миокард заливали в парапласт (MkCormick, США). На ротационном микроскопе Microm-325 (Microm Corp., Германия) готовили серийные гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые затем депарафинировали в ксилоле, проводили регидратацию в нисходящих концентрациях этанола (100 %, 96 %, 70 %), отмывали в физиологическом растворе. Для специфического выявления РНК гистологические срезы окрашивали 24 ч галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону [11] и заливали в полимерную среду EUKITT (O.Kindler GmbH, Германия) для последующего микроскопирования. Миокард изучали на микроскопе Axioskop (Zeiss, Германия) в проходящем свете. С помощью 8-битной CCD-камеры COHU-4922 (COHU Inc., США) изображение участков миокарда вводили в компьютерную систему анализа изображений VIDAS-386

(Kontron Elektronik, Германия) и оцифровывали по денситометрической шкале с 256 градациями серого цвета. В каждой серии исследованию подвергали около 500 участков из различных частей миокарда. Морфометрический анализ клеточной структуры миокарда осуществляли в автоматическом режиме с помощью макро-программы, разработанной в специализированной среде программирования VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Германия).

Определяли следующие показатели:

- площадь ядер кардиомиоцитов (мкм^2);
- концентрацию РНК в ядрах кардиомиоцитов в единицах оптической плотности ($E_{\text{оп}}$), которые рассчитывали как логарифм отношения оптической плотности ядра клетки к оптической плотности межклеточного вещества;
- концентрацию РНК в цитоплазме кардиомиоцитов в единицах оптической плотности ($E_{\text{оп}}$);
- плотность ядер кардиомиоцитов как показатель количества ядер клеток на 1 мм^2 площади ткани миокарда.

Для изучения морфофункционального состояния эндотелиоцитов капилляров миокарда определяли следующие показатели:

- площадь ядра (мкм^2);
- средний диаметр ядра, а именно, минимальный эллиптический диаметр (т. к. ядро эндотелиальной клетки сосудов в поперечном разрезе имеет форму сильно вытянутого эллипса) (мкм);
- концентрацию РНК в ядре (единицы оптической плотности, $E_{\text{оп}}$), которую

рассчитывали как логарифм отношения оптической плотности ядра к оптической плотности межклеточного вещества;

- плотность ядер эндотелиоцитов как количество клеток на 1 мм^2 площади среза миокарда.

Результаты исследования рассчитывали с помощью стандартного статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc, №AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Office Excell 2003». Нормальность распределения оценивали по критерию Shapiro-Wilk. Данные представлены в виде среднего значения. Достоверность различий между средними значениями определяли по критерию Стьюдента при нормальном распределении. В случае распределения, отличного от нормального, или анализа порядковых переменных использовали критерий U Mann-Whitney. Для сравнения независимых переменных в более чем двух выборках применяли дисперсионный анализ (ANOVA) при нормальном распределении или критерий Kruskal-Wallis для распределения, отличного от нормального. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия $p < 0,05$ (95 %).

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных биохимических исследований сыворотки крови экспериментальных животных было установлено, что моделирование ИМ приводит к повышению активности общей и кардиоспецифической креатинфосфокиназы (КФК и МВ-КФК), что свидетельствует об ишемическом повреждении миокарда (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические маркеры ишемического повреждения миокарда в сыворотке крови

Исследуемый показатель	Группа животных			
	интактные	инфаркт миокарда (контроль)	инфаркт миокарда + Тивортин	инфаркт миокарда + Аргитрил
Активность общей креатинфосфокиназы, МЕ/л	181,1 ± 14,3	604,3 ± 22,2	468,2 ± 21,7*	232,1 ± 18,1* ¹
Активность кардиоспецифической креатинфосфокиназы, МЕ/л	14,30 ± 1,25	66,50 ± 5,15	50,10 ± 4,34*	21,10 ± 1,31* ¹

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: *изменения достоверны по отношению к показателям животных контрольной группы ($p < 0,05$); ¹изменения достоверны по отношению к показателям животных, получавших Тивортин ($p < 0,05$).

Введение животным с ИМ Тивортина и Аргитрила в эквивалентной дозе 200 мг/кг приводило к снижению активности КФК и МВ-КФК в крови, причем в группе животных с Аргитрилом регистрировали в 2 раза менее выраженную гиперферментемию общей КФК и МВ-КФК по сравнению с группой Тивортина. Таким образом, Тивортин и Аргитрил оказывали достоверное кардиопротекторное действие при ИМ.

Ишемическое повреждение миокарда приводило к уменьшению плотности на 23,61 % и площади на 25,83 % ядер кардиомиоцитов, снижению концентрации РНК в цитоплазме кардиомиоцитов на 23,46 % по сравнению с интактными животными (табл. 2). Указанные изменения свидетельствовали об ишемических нарушениях метаболизма кардиомиоцитов, в частности, о нарушении баланса процессов биосинтеза в миокарде, деструкции клеток. Как видно из экспериментальных данных, представленных в таблице 2, применение Аргитрила и Тивортина животным с ИМ оказывало значительный кардиопротекторный эффект, о чем свидетельствовало улучшение морфофункциональных показателей кардиомиоцитов. Так, экспериментальная терапия Аргитрилом и Тивортином приводила к увеличению концентрации РНК в цитоплазме кардиомиоцитов на 27,0 и 9,6 % соответственно по сравнению с нелеченными животными. Вместе с тем, подобное влияние Аргитрила и Тивортина на ишемизированный

миокард сочеталось с увеличением плотности на 17,5 и 4,3 % и площади ядер кардиомиоцитов на 31,2 и 4,4 % соответственно по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о стимуляции процессов транскрипции, о противоишемическом и репаративном свойствах препаратов. Наиболее выраженное кардиопротекторное действие наблюдали в условиях применения Аргитрила.

Результаты, представленные в таблице 3, демонстрируют ишемическое повреждение эндотелия сосудов миокарда, о чем свидетельствует снижение плотности ядер эндотелиоцитов на 44,49 %, площади ядер эндотелиоцитов на 41,73 % и диаметра ядер эндотелиоцитов на 35,4 %, а также снижение содержания РНК на 38 % по сравнению с группой интактных животных. Введение Тивортина и Аргитрила в острый период ИМ оказывало сопоставимый эндотелиопротекторный эффект. Так, в миокарде животных, получавших Тивортин и Аргитрил, наблюдали повышение плотности ядер эндотелиоцитов сосудов на 34,50 и 45,47 %, площади ядер эндотелиоцитов на 19,5 и 20,0 % и диаметра ядер эндотелиоцитов на 20,0 и 28,4 % на фоне увеличения содержания РНК на 8,04 и 45,20 % соответственно по сравнению с группой нелеченных животных. Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что комбинированный препарат тиотриазолина и L-аргинина (Аргитрила) по таким показателям,

Таблица 2

Морфофункциональная характеристика кардиомиоцитов животных с инфарктом миокарда

Исследуемый показатель	Группа животных			
	интактные	инфаркт миокарда (контроль)	инфаркт миокарда + Тивортин	инфаркт миокарда + Аргитрил
Площадь ядер кардиомиоцитов, мкм ²	15,1 ± 0,4	11,20 ± 0,27	11,7 ± 0,2	14,7 ± 0,2* ¹
Плотность ядер на 1 мм ² площади миокарда	8877 ± 320	6781 ± 177	7076 ± 211*	7971 ± 186*
Концентрация РНК в цитоплазме кардиомиоцитов, E _{оп}	0,081 ± 0,002	0,062 ± 0,002	0,068 ± 0,001*	0,079 ± 0,003* ¹

**Морфофункциональные характеристики эндотелиоцитов сосудов сердца
крыс с инфарктом миокарда**

Исследуемый показатель	Группа животных			
	интактные	инфаркт миокарда (контроль)	инфаркт миокарда + Тивортин	инфаркт миокарда + Аргитрил
Плотность ядер эндотелиоцитов на 1 мм ² площади среза миокарда	18477 ± 710	10257 ± 411	13797 ± 288*	14921 ± 211* ¹
Площадь ядер эндотелиоцитов, мкм ²	8,77 ± 0,44	5,11 ± 0,10	6,11 ± 0,20*	6,15 ± 0,40*
Диаметр ядер эндотелиоцитов, мкм	3,87 ± 0,07	2,50 ± 0,05	3,0 ± 0,07*	3,21 ± 0,02*
Концентрация РНК в ядрах, E _{оп}	0,321 ± 0,010	0,199 ± 0,002	0,215 ± 0,002*	0,289 ± 0,002* ¹

как активность общей КФК и МВ-КФК, а также плотность ядер кардиомиоцитов и эндотелиоцитов оказывает достоверно более выраженное кардио- и эндотелиопротекторное действие по сравнению с Тивортином (L-аргинином) на модели ИМ. Наличие более выраженного кардио- и эндотелиопротекторного действия у комбинированного препарата тиотриазолина и L-аргинина по сравнению с L-аргинином можно объяснить следующим. В условиях дефицита тиольных соединений (оксидативный стресс, ишемия, интоксикация, гипертоническая болезнь и т. д.) нарушается транспорт NO, так как он подвергается атаке активных форм кислорода с превращением в цитотоксический продукт – пероксинитрит. Тиотриазолин повышает уровень восстановленных тиолов, в частности глутатиона, посредством активации глутатионредуктазы и прямого восстановления окисленной тиольной группы. Кроме того, тиотриазолин за счет антиоксидантных свойств предотвращает окислительную модификацию NO кислородными радикалами. Тиотриазолин способен выступать в роли транспортной молекулы NO, образуя нитрозотиолы [5, 6]. L-аргинин оказывает прямое стимулирующее действие на активность NO-синтазы и продукцию NO. Поэтому комбинированный препарат тиотриазолина и аргинина обладает уникальными свойствами оказывать протективное действие в отношении

синтеза и транспорта NO, его биодоступности, что приводит к потенцированию таких свойств L-аргинина. Полученные данные являются экспериментальным обоснованием для дальнейших доклинических исследований потенциального препарата «Аргитрил».

Выводы

1. В результате введения животным с питуитрин-изадринным ИМ Тивортина (200 мг/кг) и Аргитрила (L-аргинин + тиотриазолин – 4:1) (200 мг/кг в пересчете на L-аргинин) наблюдали уменьшение ишемического поражения кардиомиоцитов (повышение плотности кардиомиоцитов, увеличение концентрации РНК) по сравнению с группой контроля.
2. Введение животным с экспериментальным ИМ Тивортина и Аргитрила приводило к снижению гиперферментемии общей- и МВ-КФК по сравнению с группой контроля, при этом более выраженный кардиопротекторный эффект демонстрировал Аргитрил.
3. Установлено, что введение Аргитрила и Тивортина животным с ИМ приводит к торможению формирования морфогистологических признаков дисфункции эндотелия (повышение плотности и площади ядер эндотелиоцитов, увеличение в них РНК) по сравнению с группой контроля, при этом Аргитрил проявлял достоверно более выраженный эндотелиопротекторный эффект.

1. Мазур И. А. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев. – Запорожье, 2007. – 309 с.
2. Метаболические кардиопротекторы / [В. А. Визир, Н. А. Волошин, И. А. Мазур, И. Ф. Беленичев]. – Запорожье, 2006. – 34 с.
3. L-arginine has a cardioprotective effect in an experimental model of hypercholesterolemic rabbits aorta / Shaghayegh Haghyooy Javanmard, Mehdi Nematbakhsh, Farzaneh Mahmoodi, Mohamad Reza Mohajeri // Pathophysiology. – 2009. – V. 16 (1). – P. 9–13.
4. Pratima Tripathi. L-arginine administration may be beneficial to patients with myocardial ischemic disorders / Pratima Tripathi, M. K. Misra / Indian J. Biochem Biophys. – 2009. – V. 46 (6). – P. 498–502.
5. Мазур И. А. Тиотриазолин / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман. – Запорожье, Львов : Наутилус, 2005. – 156 с.
6. Тиотриазолін: фармакологічні аспекти та клінічне застосування / І. А. Мазур, Н. А. Волошин, І. С. Чекман [та ін.] // Новини медицини та фармації. – 2005. – 160 с.
7. Патент на винахід 110597 Україна, МПК (2015.01) А61К 31/198 (2006.01), А61К 9/00. Комбінований лікарський засіб гепатопротекторної, кардіопротекторної, плацентопротективної, токолітичної і NO-міметичної дії / Мазур І. А., Кучеренко Л. І., Беленичев І. Ф., Хромильова О. В., Сюсюка В. Г.; патентовласник ТОВ «Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон». – № а 201506388; заявл. 30.06.2015; опубл. 12.01.16. Бюл. № 1.
8. Разработка лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами – перспективное направление современной фармакологии / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5. – С. 199–200.
9. Воронина Т. А. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Т. А. Воронина, С. Б. Серединин. – МЗ РФ ЗАО ИИА Ремедиум, 2002. – 320 с.
10. Доклинические исследования лекарственных средств; под ред. А. В. Стефанова. – Киев : ИД «Авиценна», 2002. – 568 с.
11. Пирс Э. Гистохимия / Э. Пирс. – Москва : Мир, 1962. – 962 с.

Л. И. Кучеренко, И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур, О. В. Хромылева
Исследование кардио- и эндотелиопротекторного действия нового
комбинированного лекарственного препарата на основе L-аргинина и
тиотриазолина

Разработка средств лечения патологии сердечно-сосудистой системы является актуальной задачей современной медицины. Нами были изучены различные комбинации L-аргинина с тиотриазолином – 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1 и 7:1 в условиях острой ишемии миокарда и выявлена оптимальная комбинация L-аргинина с тиотриазолином – 4:1, получившая название «Аргитрил».

Цель исследования – изучение кардио- и эндотелиопротекторного действия потенциального комбинированного препарата L-аргинина с тиотриазолином (4:1) (Аргитрил) по сравнению с 4,2 % раствором для инъекций «Тивортин» (ТОВ «Юрия-Фарм», Украина) на модели питуитрин-изадрिन-ового инфаркта миокарда у крыс.

В работе были использованы биохимические, морфологические и статистические методы исследования. Исследования выполнены на 40 белых беспородных крысах массой 170–180 г. Инфаркт миокарда моделировали поэтапным введением изадрина и питуитрина. Кардиопротекторную активность препаратов оценивали по снижению активности кардиоспецифической креатинфосфокиназы (КФК) и морфофункциональным показателям кардиомиоцитов. Эндотелиопротекторную активность препарата оценивали по морфофункциональным параметрам эндотелиоцитов сосудов миокарда.

В результате введения животным с питуитрин-изадрин-овым инфарктом миокарда Тивортина (200 мг/кг) и Аргитрила (L-аргинин + тиотриазолин – 4:1) (200 мг/кг в пересчете на L-аргинин) наблюдали уменьшение ишемического поражения кардиомиоцитов (повышение плотности кардиомиоцитов, увеличение в них РНК) по сравнению с группой контроля. Введение животным с экспериментальным инфарктом миокарда Тивортина и Аргитрила приводило к снижению гиперферментемии общей- и МВ-КФК по сравнению с группой контроля, при этом более выраженный кардиопротекторный эффект демонстрировал Аргитрил. Было установлено, что введение Аргитрила и Тивортина животным с инфарктом миокарда приводит к торможению формирования морфогистологических признаков дисфункции эндотелия (повышение плотности и площади ядер эндотелиоцитов, увеличение в них РНК) по сравнению с группой контроля, при этом Аргитрил проявлял достоверно более выраженный эндотелиопротекторный эффект.

Ключевые слова: L-аргинин, тиотриазолин, инфаркт миокарда

Л. І. Кучеренко, І. Ф. Бєленічев, І. А. Мазур, О. В. Хромильова
Дослідження кардіо- і ендотеліопротективної дії нового комбінованого
лікарського препарату на основі L-аргініну та тіотриазоліну

Розробка засобів лікування патології серцево-судинної системи є актуальним завданням сучасної медицини. Нами були вивчені різні комбінації L-аргініну з тіотриазоліном – 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1 і 7:1 в умовах гострої ішемії міокарда та виявлена оптимальна комбінація L-аргініну з тіотриазоліном – 4:1, що отримала назву «Аргітріл».

Мета дослідження – вивчити кардіо- і ендотеліопротективну дію потенційного комбінованого препарату L-аргініну з тіотриазоліном (4:1) порівняно з 4,2 % розчином для ін'єкцій «Тівортін» (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна) на моделі пітуїтрин-ізадринового інфаркту міокарда в щурів.

У роботі були використані біохімічні, морфологічні та статистичні методи дослідження. Дослідження проведені на 40 білих безпородних щурах масою 170–180 г. Інфаркт міокарда моделювали поетапним введенням ізадрину та пітуїтрину. Кардіопротективну активність препаратів оцінювали за активністю кардіоспецифічної креатинфосфокінази (КФК) та морфофункціональним показником кардіоміоцитів. Ендотеліопротективну активність препарату оцінювали за морфофункціональними параметрами ендотеліоцитів судин міокарда.

У результаті введення тваринам з пітуїтрин-ізадринним інфарктом міокарда Тівортину (200 мг/кг) і Аргітрилу (L-аргінін + тіотриазолін – 4:1) (200 мг/кг у перерахунку на L-аргінін) спостерігалось зменшення ішемічного ураження кардіоміоцитів (підвищення щільності кардіоміоцитів, збільшення в них РНК) порівняно з групою контролю. Введення тваринам з експериментальним інфарктом міокарда Тівортину і Аргітрилу призводило до зниження гіперферментемії загальної та МВ-КФК порівняно з групою контролю, при цьому більш виражений кардіопротективний ефект демонстрував Аргітріл. Було встановлено, що введення Аргітрилу і Тівортину тваринам з інфарктом міокарда призводить до гальмування формування морфогістологічних ознак дисфункції ендотелію (підвищення щільності та площі ядер ендотеліоцитів, збільшення в них РНК) порівняно з групою контролю, при цьому Аргітріл виявляв достовірно більш виражений ендотеліопротективний ефект.

Ключові слова: L-аргінін, тіотриазолін, інфаркт міокарда

L. I. Kucherenko, I. F. Belenichev, I. A. Mazur, O. V. Khromyleva
Study of cardio- and endothelioprotective effects of a new combined drug based
on L-arginine and thiotriazoline

The development of drugs for the treatment of cardiovascular system pathologies is an actual problem of modern medicine.

Various combinations of L-arginine with Thiotriazoline in proportions 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1 and 7:1 correspondingly in acute myocardial ischemia were studied and revealed the optimal combination of L-arginine with Thiotriazoline – 4:1, called «Argitril».

The aim was to study cardio- and endothelioprotective effects of potential combined drug of L-arginine with Thiotriazoline (4:1) (Argitril) as compared with «Tivortin» (4,2 % solution for injections, LLC «Yuria Farm», Ukraine) on the model of pituitrin-izadrin myocardial infarction in rats.

In this work biochemical, morphological and statistical methods were used. Studies are carried out on 40 outbred rats weighing 170–180 g. Myocardial infarction was modeled by phased introduction of izadrin and pituitrin. Cardioprotective activity of the drugs was evaluated by the activity of cardiospecific creatine phosphokinase and by the morphological and functional parameters of cardiomyocytes. Endothelioprotective activity of the drug was evaluated by the morphological and functional parameters of myocardial vascular endotheliocytes.

Introduction to the animals with pituitrin-izadrin myocardial infarction of Tivortin (200 mg / kg) and Argitril (L-arginine + thiotriazoline – 4:1; 200 mg / kg, L-arginine equivalent) resulted in the decrease of ischemic damage of cardiomyocytes (increase of cardiomyocytes density, increase of RNA content) as compared to the control group. Introduction of Tivortin and Argitril to animals with experimental myocardial infarction led to a decrease of general and CK-MB hyperfermentemy as compared to the control group; Argitril demonstrated more pronounced cardioprotective effect. It is found that the injections of Argitril and Tivortin to the animals with myocardial infarction led to inhibition of the formation of morphological and histological signs of endothelial dysfunction (increase of the density and nucleus area of endotheliocytes, increase of RNA content) in comparison with the control group, herewith Argitril showed significantly more pronounced endothelioprotective effect.

Key words: L-arginine, thiotriazoline, myocardial infarction

Надійшла: 5 грудня 2016 р.

Контактна особа: Кучеренко Людмила Іванівна, професор, доктор фармацевтичних наук, кафедра фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, буд. 26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035. Тел.: + 38 0 61 224 69 25.
Електронна пошта: farm_chem@bigmir.net

Г. І. Степанюк, О. Ю. Тозюк, А. П. Король, О. В. Кривов'яз

Вплив натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату на гістоструктуру наднирників щурів за умов хронічного іммобілізаційного стресу

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Ключові слова: натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат, гістоструктура наднирників, 2-етилтіобензімідазолу гідробромід, хронічний іммобілізаційний стрес

Питання адаптації людини набуває сьогодні особливої актуальності в зв'язку з впливом великої кількості негативних соціальних, економічних та техногенних факторів. При цьому будь-який стресор викликає в організмі низку неспецифічних змін, відомих як загальний адаптаційний синдром (ЗАС) [1–3]. Результат адаптації залежить від рівня активності пристосувальних реакцій організму людини та призводить до формування резистентності або до дезадаптації та виникнення захворювання. Медицина об'єднує подібні патологічні стани загальним терміном «хвороби цивілізації», який включає захворювання, викликані зниженням захисних сил організму на фоні дії шкідливих антропо-екологічних факторів [3–5]. Тому актуальним завданням сучасної фармакології є пошук речовин, здатних підвищувати резистентність організму до різних негативних впливів.

Головною ознакою ЗАС є активація гіпоталамо-гіпофізарної системи. Під впливом адренокортикотропного гормону гіпофізу наднирники виробляють гормони, які відіграють важливу роль у реакції організму на стрес. Саме тому надниркові залози вважають стресчутливим органом, що відповідає за адаптацію до нових умов [1, 2]. У попередніх дослідженнях [6] нами встановлено, що натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат (сполука КВ-28) значно прискорював адаптацію щурів за умов

хронічного іммобілізаційного стресу (ХІС), що проявилось зростанням показників фізичної працездатності порівняно з тваринами контрольної групи.

Мета дослідження – охарактеризувати вплив натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполуки КВ-28) на гістоструктуру наднирників за умов ХІС як одного з можливих аспектів його актопротекторної дії.

Матеріали та методи. ХІС моделювали шляхом утримування щурів у індивідуальних дерев'яних пеналах по 16 год/добу протягом 18 діб [7–9]. З метою усунення коливань гормонального фону експерименти проводили на білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 170–180 г. Усі дослідження проводили відповідно до міжнародних правил поводження з тваринами (Директива 86/309 Європейської спільноти від 24 грудня 1986 р.). Тварин було розподілено на 4 групи по 6 особин у кожній: I – інтактні тварини; II – щури за умов ХІС без корекції (контроль); III і IV – тварини, яким щоденно одноразово внутрішньоочеревинно (в/о) протягом 18 діб на тлі ХІС вводили відповідно КВ-28 (1,7 мг/кг) та 2-етилтіобензімідазолу гідробромід (2-ЕТБІ, 32 мг/кг) у дозах, які дорівнювали їх ЕД₅₀ за плавальним тестом [6]. Тваринам інтактної та контрольної груп вводили еквівалентну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду. Досліджувану сполуку, референс-речовину та чистий розчинник вводили щурам перед розміщенням у пенали.

Видалення наднирників щурів для дослідження змін їхньої морфологічної картини проводили під тіопенталовим наркозом на 18 добу експерименту, що відповідає стадії виснаження ЗАС [1, 2, 7]. Масовий коефіцієнт органа визначали

за формулою [10]. Зразки органів фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, промивали в проточній воді, зневоднювали в спиртах зростаючої міцності та виготовляли парафінові блоки за загальноприйнятою методикою. Для гістологічного дослідження виготовляли серії зрізів товщиною 3–5 мкм. Депарафіновані препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином і досліджували за допомогою світлової мікроскопії (мікроскоп Olympus BH-2).

Результати та їх обговорення. Розрахунок та аналіз показників масових коефіцієнтів наднирників тварин контрольної групи після впливу ХІС засвідчив значну гіпертрофію органа (масовий коефіцієнт зріс на 57,0 %). Це є наслідком стресорного впливу та характеризується морфологічною тріадою Сельє [1, 2]. Фармакологічна корекція ХІС сполукою KB-28 та 2-ЕТБІ призводила до зменшення масового коефіцієнта надниркових залоз відповідно на 27,3 та 18,2 % порівняно з групою контрольної патології.

При мікроскопічному дослідженні надниркових залоз інтактних щурів встановлено, що вони мали притаманну цьому органу гістоструктуру (рис. 1) та були покриті сполучнотканинною капсулою, в якій розташовані кровоносні судини. У кірковій речовині добре ідентифікувалися клубочкова, пучкова та сітчаста зони. На межі кіркової та мозкової речовини розташовувалися венозні синуси, які впадали в центральну вену мозкової речовини. Мозкова речовина побудована з епінефроцитів та

норепінефроцитів, які мають овальну форму та розташовані навколо кровоносних судин.

При мікроскопічному дослідженні наднирників щурів з ХІС без фармакологічної корекції (контроль) були виявлені зміни в їхній структурі порівняно з інтактними тваринами (рис. 2). Сполучнотканинна капсула була потовщеною, з ознаками набряку. У клубочковій зоні загальна структура збережена, клітини полігональної форми утворювали клубочки. Поряд з клітинами, які за будовою були подібними до таких в інтактних тварин, виявлено вогнища некротизованих клітин, а також клітини з ознаками вакуольної дистрофії. Такі вогнища були інфільтровані лейкоцитами (рис. 2Б). Це призводило до порушення цитоархітекτονіки, клітини в таких ділянках не утворювали клубочків.

На відміну від інтактних щурів, у щурів контрольної групи на межі між клубочковою та пучковою зонами не виявляли малодиференційовані клітини полігональної форми з темною цитоплазмою, що вказує на виснаження регенераторних процесів (рис. 2А). Пучкова зона була представлена тяжами гіпертрофованих ендокриноцитів. Більшість ендокриноцитів мали світлу цитоплазму, яка містила чисельні вакуолі. Деякі клітини були в стані вакуольної дистрофії. Значна кількість клітин була некротизованою (рис. 2Б). Клітини сітчастої зони – кубічної форми, їхні розміри дещо менші, ніж у клітин пучкової зони.

Кровоносні судини в усіх зонах кіркової речовини були повнокровними.

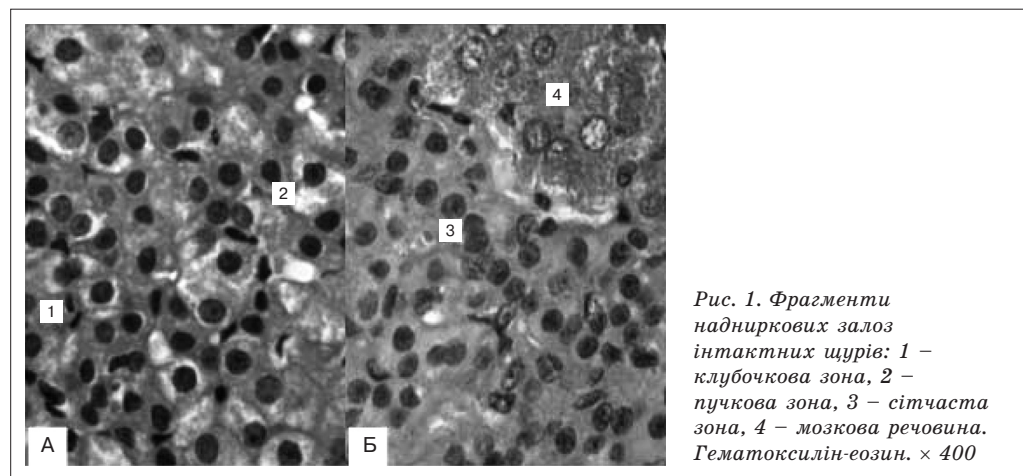
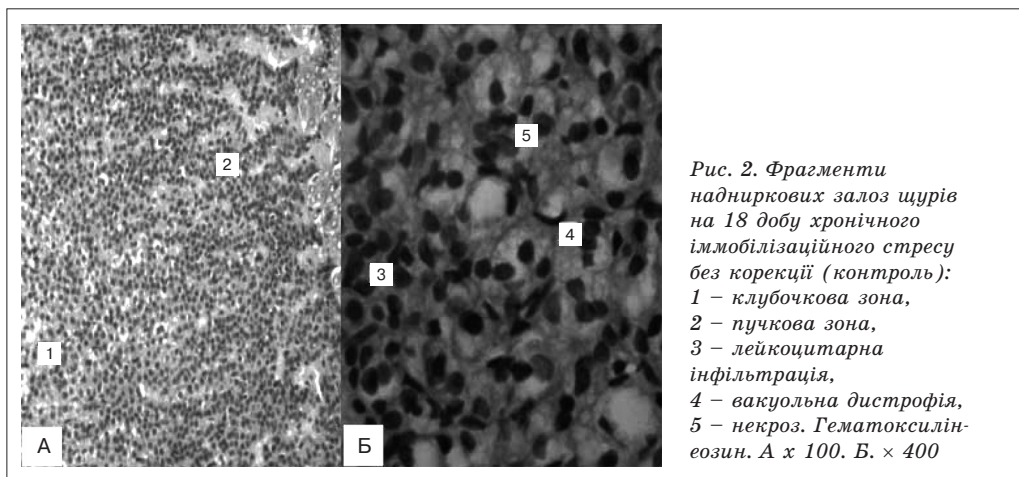


Рис. 1. Фрагменти надниркових залоз інтактних щурів: 1 – клубочкова зона, 2 – пучкова зона, 3 – сітчаста зона, 4 – мозкова речовина. Гематоксилін-еозин. $\times 400$

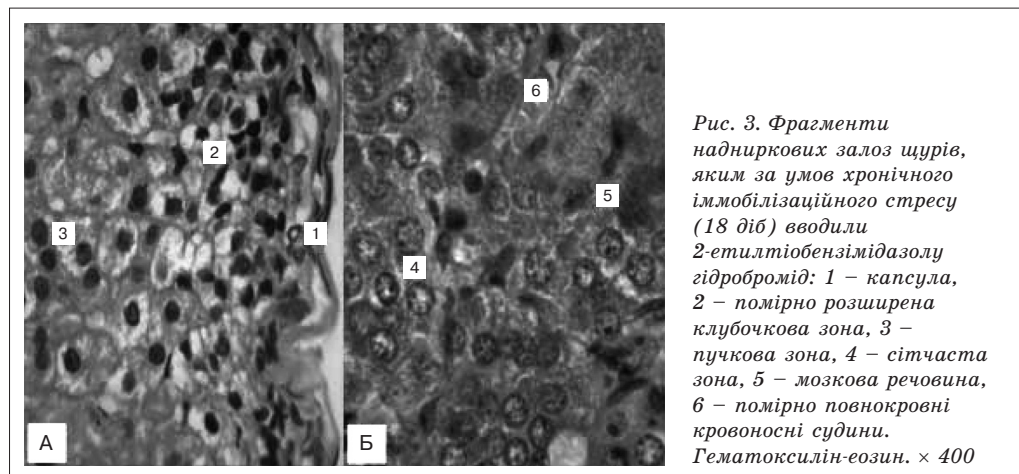


Стінки артеріол потовщені, ендотеліальна вистилка не суцільна, з ділянками десквамації та регенерації ендотеліоцитів. Просвіти венул розширені, у них виражена агрегація еритроцитів, а також підвищені адгезія та діapedез лейкоцитів через стінки венул. Просвіти капілярів кіркової речовини наднирників розширені, у багатьох виявляли складжі еритроцитів. Базальна мембрана в стінці капілярів не однорідна, місцями розпушена. Навколо капілярів виявляли діapedезні крововиливи, набряк інтерстицію.

При мікроскопічному дослідженні наднирників щурів, які перебували за умов ХІС з корекцією 2-ЕТБІ, встановлено, що їхня загальна структура подібна до такої в інтактних тварин. Під капсулою чітко виявляли кіркову та мозкову речовини, між якими були розташовані малодиференційовані клітини (рис. 3).

При цьому в кірковій речовині відзначено гіпертрофію клубочкової та пучкової зони (рис. 3 А). Клітини клубочкової зони гіпертрофовані, їхня цитоплазма світла, вакуолізована, ядра збільшені в розмірах, нормохромні. Вогнищево виявляли незначну кількість некротизованих ендокриноцитів. Однак їхня чисельність значно менша, ніж у групі тварин з ХІС без корекції. Пучкова зона наднирників розширена, з великими кубічними та призматичними клітинами, які утворювали радіально направлені тяжі, орієнтовані перпендикулярно до поверхні наднирників. Цитоплазма більшої частини клітин містила чисельні дрібні вакуолі. Ядра клітин світлі, збільшені в розмірах з добре вираженими ядерцями.

Клітини сітчастої зони утворювали тяжі, які анастомозували між собою. У просторах між тяжами ендокриноцитів розташовані прошарки сполучної



тканини з кровоносними капілярами. Кровоносні судини мікроциркуляторного русла помірно повнокровні, просвіти венул та капілярів – незначно розширені (рис. 3 Б). Однак на відміну від тварин з ХІС без корекції ендотеліальна вистилка в судинах – суцільна. Ендотеліоцити за будовою не відрізнялися від таких у інтактних тварин. Адгезія та діapedез лейкоцитів крізь стінки венул значно менше виражені. Мозкова речовина побудована з великих округлої та полігональної форми гіпертрофованих клітин. Набряк інтерстицію в периваскулярних просторах не виражений. Діapedезні крововиливи відсутні.

У наднирниках тварин, яким вводили сполуку КВ-28 для корекції впливу ХІС, на 18 добу експерименту в переважній більшості спостережень були відсутні деструктивні зміни. Клітини клубочкової зони не відрізнялися від таких у тварин, які отримували 2-ЕТБІ. Клітини гіпертрофовані, ядра збільшені у розмірах, світлі з добре вираженими ядерцями. Ендокриноцити пучкової зони були гіпертрофованими, призматичної форми (рис. 4).

У сітчастій зоні переважна частина клітин зі світлою цитоплазмою та великими світлими ядрами. Клітини з темною цитоплазмою та гіперхромними ядрами зустрічалися значно рідше, ніж у групі тварин, яким проводили корекцію 2-ЕТБІ.

Просвіти кровоносних судин мікроциркуляторного русла помірно розширені, повнокровні, однак з цілісною ендотеліальною вистилкою. Відсутні

ділянки десквамації ендотеліоцитів, діapedез лейкоцитів та просочування плазми через стінки венул та капілярів. Набряк інтерстицію в периваскулярних просторах та лейкоцитарна інфільтрація не виражені на відміну від щурів з ХІС без корекції.

Зміни в мозковій речовині наднирників були подібні до змін у групі тварин, яким вводили 2-ЕТБІ. Разом з цим на тлі дії КВ-28 відмічено гіпертрофію норепінефроцитів та епінефроцитів, збільшення розмірів ядер та відсутність вакуолей у цитоплазмі (рис. 4 Б). Ендотеліоцити та базальна мембрана за будовою подібні до таких у інтактних тварин.

Таким чином, на підставі отриманих даних можна констатувати, що ХІС (18 діб) викликав значні негативні зміни в морфологічній структурі наднирників щурів контрольної групи. Це проявилось дистрофічними та некробіотичними змінами ендокриноцитів, що вказує на виснаження адаптаційний процесів. Фармакологічна корекція ХІС сприяла попередженню гіпертрофії (зменшення масового коефіцієнта надниркових залоз) та збереженню цитоархітектоніки органа: зменшення деструктивних змін як у ендокриноцитах, так і в мікроциркуляторному руслі. Також при застосуванні КВ-28, як і 2-ЕТБІ, виявлено гіпертрофовані клітини клубочкової та пучкової зон та ділянки з підвищеною проліферацією клітин, що можна розцінювати як активацію адаптаційних механізмів. За ефективністю сполука КВ-28 у дозі 1,7 мг/кг не

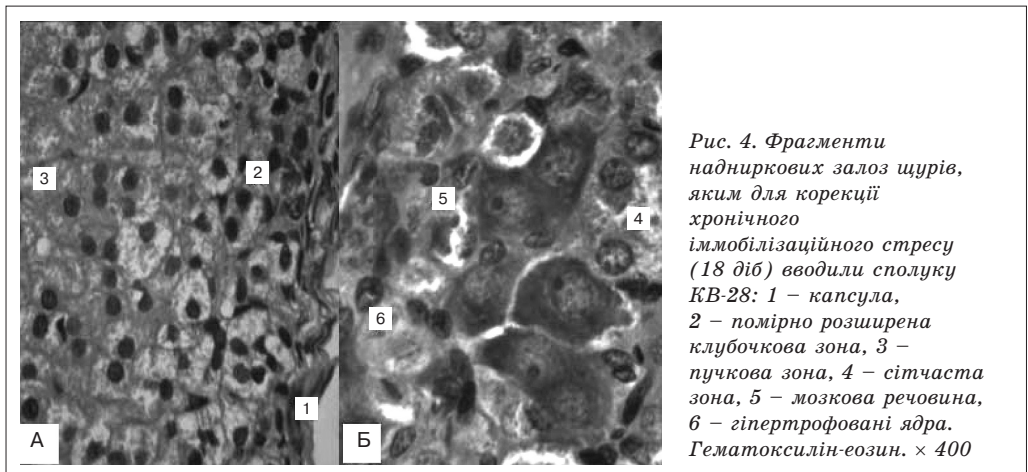


Рис. 4. Фрагменти надниркових залоз щурів, яким для корекції хронічного іммобілізаційного стресу (18 діб) вводили сполуку КВ-28: 1 – капсула, 2 – помірно розширена клубочкова зона, 3 – пучкова зона, 4 – сітчаста зона, 5 – мозкова речовина, 6 – гіпертрофовані ядра. Гематоксилін-еозин. $\times 400$

поступалася референс-речовині – 2-ЕТБІ (32 мг/кг).

Висновки

1. Застосування сполуки КВ-28 (1,7 мг/кг), як і 2-ЕТБІ (32 мг/кг), за умов ХІС (18 діб) сприяє збереженню гістоструктури наднирників, що проявляється менш вираженими некробіотичними змінами в ендокриноцитах, адгезії та діapedезу лейкоцитів і про-

сочування плазми крізь стінки судин порівняно з такими у контрольних щурів.

2. Вказані зміни на тлі введення КВ-28 та 2-ЕТБІ свідчать про активацію адаптаційних процесів у організмі щурів за умов ХІС.

3. Вплив натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука КВ-28) на гістоструктуру наднирників за умов ХІС може бути одним з аспектів реалізації його актопротекторної дії.

1. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – Москва : Медицина, 1988. – 256 с.
2. Селье Г. Стресс без дистресса / под общ. ред. Е. М. Крепса; пер. с англ. – Москва : Прогресс, 1982. – 124 с.
3. Chrousos G. Stress and disorders of the stress system / G. Chrousos // Nature Reviews Endocrinology. – 2009. – V. 5, № 7. – Р. 374–381.
4. Банникова Р. А. Синдром хронической профессиональной перегрузки: факторы риска, механизмы развития, стратегия профилактики / Р. А. Банникова, А. А. Погребняк, В. А. Куценко // Спортивная медицина. – 2013. – № 2. – С. 3–11.
5. Каплан Е. Я. Оптимизация адаптивных процессов организма / Е. Я. Каплан, О. Д. Цыренжапова, Л. Н. Шантанова. – Москва : Наука, 1990. – 94 с.
6. Тозюк Е. Ю. Сравнительная характеристика влияния натрия 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-илтіо)ацетата и бемитила на физическую выносливость крыс в условиях длительной гипокинезии / Е. Ю. Тозюк, Г. И. Степанюк, Н. Г. Черноиван // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – № 4. – С. 46–49.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів : [метод. рекомендації; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.
8. Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів: Методичні рекомендації / Л. В. Яковлева, О. Я. Міщенко, Ю. Б. Лар'яновська [та ін.]. – Київ, 2009. – 35 с.
9. Kojic Z. Immobilization stress reduces oxygen consumption of the isolated interstitial rats testes cells / Z. Kojic, L. J. Scepanovic, T. Kostic // Acta Physiol. Hung. – 2011. – V. 98, № 1. – Р. 45–50.
10. Доклінічне дослідження стреспотективної дії фармакологічних засобів: Методичні рекомендації / Т. О. Дев'яткіна, О. М. Важнича, Р. В. Луценко. – Київ, 2001. – 24 с.

О. Ю. Тозюк, Г. І. Степанюк, А. П. Король, О. В. Кривов'яз

Вплив натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату на гістоструктуру наднирників щурів за умов хронічного іммобілізаційного стресу

Пошук нових безпечних речовин, здатних підвищувати фізичну витривалість організму та сприяти адаптації до впливу різних негативних чинників, є актуальною задачею сучасної фармакології.

Мета дослідження – охарактеризувати вплив натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполуки КВ-28) на гістоструктуру наднирників за умов хронічного іммобілізаційного стресу як одного з можливих аспектів його актопротекторної дії.

Препарати досліджували за допомогою світлової мікроскопії.

За даними гістологічних досліджень встановлено, що хронічний іммобілізаційний стрес (18 діб) викликав значні негативні зміни в морфологічній структурі наднирників щурів контрольної групи. Це проявилось дистрофічними та некробіотичними змінами ендокриноцитів, що вказує на виснаження адаптаційних процесів. Введення сполуки КВ-28 та референс-речовини 2-етилтіобензімідазолу гідроброміду сприяло збереженню цитоархітекtonіки наднирників та значному зменшенню деструктивних змін як у ендокриноцитах, так і в мікроциркуляторному руслі порівняно з контролем. При мікроскопічному дослідженні наднирників щурів, яким проводили фармакологічну корекцію сполукою КВ-28 (1,7 мг/кг) та 2-етилтіобензімідазолу гідробромідом (32 мг/кг), виявлено гіпертрофовані клітини клубочкової та пучкової зони, а також ділянки з підвищеною проліферацією клітин, що можна розцінювати як активацію адаптаційних механізмів. Проте за ефективністю сполука КВ-28 у дозі 1,7 мг/кг не поступалася референс-речовині 2-етилтіобензімідазолу гідроброміду (32 мг/кг). Отримані дані вказують на здатність сполуки КВ-28 оптимізувати адаптаційні процеси в організмі тварин за умов експерименту.

Захисний вплив сполуки КВ-28 на гістоструктуру наднирників за умов хронічного іммобілізаційного стресу може бути одним з аспектів реалізації його актопротекторної дії.

Ключові слова: натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат, гістоструктура наднирників, 2-етилтіобензімідазолу гідробромід, хронічний іммобілізаційний стрес

Е. Ю. Тозюк, Г. И. Степанюк, А. П. Король, Е. В. Кривовяз
Влияние натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетата на
гистоструктуру надпочечников крыс в условиях хронического
иммобилизационного стресса

Поиск новых безопасных веществ, повышающих физическую выносливость организма и способствующих адаптации к воздействию различных негативных факторов, является актуальной задачей современной фармакологии.

Цель исследования – охарактеризовать влияние натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетата (соединения KB-28) на гистоструктуру надпочечников в условиях хронического иммобилизационного стресса как одного из возможных аспектов его актопротекторного действия.

Препараты исследовали с помощью световой микроскопии.

По данным гистологических исследований установлено, что хронический иммобилизационный стресс (18 суток) вызывает значительные негативные изменения в морфологической структуре надпочечников крыс контрольной группы. Это проявилось дистрофическими и некробиотическими изменениями эндокриноцитов, что свидетельствует об истощении адаптационных процессов. Введение соединения KB-28 и референс-вещества 2-этилтиобензимидазола гидробромида способствовало сохранению цитоархитектоники надпочечников и значительному уменьшению деструктивных изменений как в эндокриноцитах, так и в микроциркуляторном русле. При микроскопическом исследовании надпочечников крыс, которым проводили фармакологическую коррекцию соединением KB-28 (1,7 мг/кг) и 2-этилтиобензимидазола гидробромидом (32 мг/кг), выявлены гипертрофированные клетки клубочковой и пучковой зоны, а также участки с повышенной пролиферацией клеток, что можно расценивать как активацию адаптационных механизмов. При этом соединение KB-28 в дозе 1,7 мг/кг не уступало по эффективности референс-веществу 2-этилтиобензимидазола гидробромида в дозе 32 мг/кг.

Полученные данные свидетельствуют о способности соединения KB-28 оптимизировать адаптационные процессы в организме животных в условиях эксперимента. Защитное влияние соединения KB-28 на гистоструктуру надпочечников в условиях хронического иммобилизационного стресса может быть одним из аспектов реализации его актопротекторного действия.

Ключевые слова: натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетат, гистоструктура надпочечников, 2-этилтиобензимидазола гидробромид, хронический иммобилизационный стресс

O. Yu. Toziuk, G. I. Stepanyuk, A. P. Korol, O. V. Kryvoviaz
Effect of sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate on histological
structure of the rats adrenals under chronic immobilization stress

An urgent task of modern pharmacology is to find new safe substances that can increase the physical endurance of the organism.

The purpose of the study is to characterize the influence of sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate (compound KB-28) on the histological structure of adrenals in chronic immobilization stress as one of the possible aspects of its actoprotective action.

The preparations were examined by light microscopy.

According to histological studies it was found that chronic immobilization stress (18 days) causes adverse changes in the morphological structure of adrenals in the control group of rats. This was manifested by degenerative and necrobiotic changes in endocrinocytes that indicates exhaustion of adaptation processes. Administration of the compound KB-28 and reference substance 2-ethylthiobenzimidazolium hydrobromide helped to preserve adrenal cytoarchitectonics. Also it was recorded a significant reduction of destructive changes in endocrine cells and in the microvasculature. A microscopic study of rat's adrenal glands, which in conditions of chronic immobilization stress were administrated compound KB-28 (1,7 mg/kg) and 2-ethylthiobenzimidazolium hydrobromide (32 mg/kg) showed hypertrophied cells of glomerular and beam area, as well as areas with increased cells proliferation. This can be regarded as the activation of adaptive mechanisms in animals. While, compound KB-28 at a dose of 1,7 mg/kg was not less effective comparing to the reference substance 2-ethylthiobenzimidazolium hydrobromide at a dose of 32 mg/kg.

The data obtained show the ability of the compound KB-28 to optimize the adaptation processes in animals under chronic immobilization stress. The protective effect of compound KB-28 on the histological structure of adrenals in chronic immobilization stress may be an aspect of the realization of its actoprotective action.

Key words: sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)-acetate, histological structure of adrenals, 2-ethylthiobenzimidazolium hydrobromide, chronic immobilization stress

Надійшла: 2 листопада 2016 р.

Контактна особа: Тозюк Олена Юріївна, кандидат фарм. наук, кафедра фармації, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018. Тел.: + 38 0 97 448 74 19. Електронна пошта: elena.tozyuk@mail.ru

Х. Ш. Шаріфов, Г. В. Зайченко, О. Я. Міщенко, О. В. Файзуллін

Вплив екстракту листя персика звичайного на функціональний стан центральної нервової системи щурів за умов хронічного іммобілізаційного стресу

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: лікарські засоби рослинного походження, екстракт листя персика звичайного, хронічний іммобілізаційний стрес

Сучасна людина піддається постійному впливу несприятливих стресогенних факторів, таких як надмірно інтенсивний темп життя, надлишок інформації, дефіцит часу, зниження фізичної активності, урбанізація, неадекватне харчування, що створює умови для вичерпання адаптивного потенціалу організму за типом дистресу та розвитку стрес-обумовлених порушень [1]. Стрес дуже часто може бути причиною розвитку нервово-психічних (невротичних й депресивних розладів), серцево-судинних (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, вегето-судинна дистонія) захворювань, виразкових уражень шлунково-кишкового тракту, онкопатологій [1].

З метою обмеження негативних проявів стресу, зокрема, психоемоційних, зазвичай застосовуються класичні анксиолітики. Проте ці засоби є небезпечними при тривалому використанні, оскільки викликають залежність і звикання. Широке застосування для профілактики негативних проявів стрес-реакції мають антиоксиданти, які обмежують розвиток синдрому гіперліпопероксидації, що є пусковим механізмом розвитку стрес-індукованих порушень у системах та органах [1–3]. Беззаперечною перевагою цих препаратів є низька токсичність. Це визначає перспективність і можливість широкого застосування стреспротекторів рослинного походження, що містять флавоноїди, які є антиоксидантами.

Листя персика звичайного є багатим джерелом антиоксидантів, оскільки в значній кількості містить флавоноїди, переважно кверцетин і кемпферол, а також їхні глікозиди. Сухий екстракт листя персика містить 4,5 % поліфенольних сполук, з них сума флавоноїдів становить 4 %, що визначає його виключну цінність як потенційного лікарського засобу з вираженими антиоксидантними та стреспротекторними властивостями [4].

Мета дослідження – вивчення впливу екстракту листя персика (ЕЛП) на поведінкові реакції в щурів за умов хронічного іммобілізаційного стресу (ХІС).

Матеріали та методи. Модель хронічного нервово-м'язового напруження (хронічного стресу) відтворювали протягом 18 діб шляхом 4-год щоденної іммобілізації щурів у тісних пеналах [5]. З метою усунення впливу коливань гормонального фону дослідження проводили на білих нелінійних щурах самцях 180–200 г. Усіх тварин було розподілено на 4 групи по 6 особин у кожній. Перша група інтактних тварин – інтактний контроль; 2 група – тварини контрольної патології. Тварини третьої дослідної групи – внутрішньошлунково отримували ЕЛП у середньоефективній дозі 100 мг/кг, що була встановлена раніше [6]. Тварини четвертої групи – внутрішньошлунково отримували препарат порівняння сироп «Імуно-тон» (виробництва АТ «Галичфарм», Україна) у дозі 15 мл/кг (100 мл сиропу містить: екстракту елеутерококу рідкого – 16,6 г, настойки кореневищ з коренями ехінацеї пурпурової – 8,0 г, настойки звіробою – 8,3 г), що перерахована з

добової дози людини на щурів з урахуванням коефіцієнта видової чутливості [7]. Досліджувані засоби вводили профілактично за 5 діб до початку досліду та кожного дня за 40 хв до іммобілізації. Тварини групи контрольної патології отримували дистильовану воду в об'ємі, еквівалентному об'єму досліджуваного засобу. Група інтактних тварин стресовому впливу не піддавалась і нічого не отримувала.

Оцінку впливу досліджуваних засобів на поведінку тварин проводили за допомогою класичних методик, що дозволяють оцінити стан центральної нервової системи (ЦНС) та рівень тривожності у тварин: «піднесений хрестоподібний лабіринт» (ПХЛ) та «відкрите поле» (ВП). Тест ПХЛ використовували в базовій модифікації [8, 9]. На початку експерименту щура поміщали в центр площадки на перехресті рукавів. Протягом 3 хв реєстрували латентний період входу до темного рукава (час прийняття твариною рішення), час перебування у центральному квадраті, у закритому та відкритому рукавах, дослідницьку поведінку (кількість стійок та звисань з центральної площадки та з відкритих рукавів). Тест ВП проводили за стандартною методикою [9], поведінку тварин оцінювали протягом 3 хв, реєструючи горизонтальну (кількість перетнутих квадратів), верти-

кальну (число вставань на задні лапи) дослідницьку активність, кількість уринацій, болюсів та вмивань.

Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU із захисту тварин, що використовуються для наукових цілей [10].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою методів непараметричної статистики з використанням критеріїв Мана-Уїтні та Крускала-Уоллеса [11, 12].

Результати та їх обговорення. Аналіз результатів тесту ПХЛ (табл. 1) свідчить, що на фоні ХІС до мінімуму скорочується час перебування тварин у відкритих рукавах: піддослідні тварини з групи контрольної патології практично відразу втікали в один із закритих рукавів та не залишали його протягом усього часу спостереження. При цьому не встановлено статистично значущих змін тривалості латентного періоду та показників дослідницької активності цих тварин. Отримані результати свідчать про розвиток стану тривожності в тварин, що був спричинений ХІС.

При застосування ЕЛП встановлено достовірне порівняно як з інтактним контролем, так із групою контрольної патології збільшення часу прийняття рішень тваринами (латентного періоду),

Таблиця 1

Показники поведінки щурів у тесті «піднесеного хрестоподібного лабіринту» на фоні іммобілізаційного стресу та застосування екстракту листя персика звичайного ($M \pm m$ (min ÷ max), $n = 6$)

Група тварин	Латентний період, с	Час перебування		Дослідницька активність
		у закритому рукаві, с	у відкритому рукаві, с	
Інтактний контроль	23,00 ± 3,82 (9; 51)	112,80 ± 8,29 (66; 155)	44,20 ± 7,92 (12; 95)	2,20 ± 0,33 (1; 4)
Контрольна патологія (стрес)	19,40 ± 5,84 (2; 71)	160,60 ± 5,84 (109; 178)*	0 ± 0* (0; 0)	2,0 ± 0,45 (1; 6)
Екстракт листя персика, 100 мг/кг + стрес	48,60 ± 2,87* /# (26; 65)	95,20 ± 1,53** /# (83; 103)	36,20 ± 2,58** (20; 54)	1,80 ± 0,17 (1; 3)
Імуно-тон, 15 мл/кг + стрес	17,60 ± 3,28 (4; 43)	141,80 ± 6,68 (94; 172)	20,60 ± 4,61** (4; 61)	3,80 ± 0,36** (3; 7)

Примітка. *Відмінності статистично значущі щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$; **відмінності статистично значущі щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$; #відмінності статистично значущі щодо значень препарату порівняння ÷ «Імуно-тон», $p < 0,05$; n – кількість тварин у кожній групі.

що пов'язано з процесом оцінки ситуації. Крім того, на фоні застосування ЕЛП у 1,69 разу вкорочувався час перебування тварин у закритих рукавах. Такі зміни досліджуваних показників можна вважати результатом підвищення ефективності поведінкової адаптації тварин у післястресовий період під впливом ЕЛП та проявом антитривожних властивостей.

Застосування препарату порівняння «Імуно-тон» позначилося подовженням часу перебування тварин у відкритих рукавах та підвищенням дослідницької активності, але тривалість часу перебування тварин у закритих рукавах, так само як і тривалість латентного періоду, відповідали аналогічним показникам у тварин з групи контрольної патології. Вплив препарату «Імуно-тон» на поведінку тварин у тесті ПХЛ є результатом його стимулювальної та антидепресивної дії [13].

Наступним етапом дослідження була оцінка стану ЦНС стресованих щурів у тесті ВП. Результати цього тесту (табл. 2) свідчать про незначне (статистично недостовірне) підвищення як горизонтальної, так і вертикальної дослідницької активності тварин з групи контрольної патології та достовірне підвищення кількості уринацій і зниження кількості вмивань. Наведені зміни свідчать про розвиток стану тривоги, як мотиваційного механізму – сигналу небезпеки, що призначений активувати процес поведінкової адаптації. Загалом отримані показники, що характеризують стан ЦНС стресованих тварин, свідчать про переважання активності вегетативного відділу нервової системи.

Застосування ЕЛП сприяло відновленню до рівня інтактного контролю показників дослідницької активності та стану вегетативної ланки нервового контролю: кількості уринацій і вмивань. Це свідчить про зменшення виразності стану тривоги в піддослідних тварин та про підвищення ефективності поведінкової адаптації. На тлі застосування препарату порівняння «Імуно-тон» зміни функціонального стану ЦНС стресованих тварин були подібними до тварин з групи контрольної патології за винятком показника

Таблиця 2
Показники поведінки щурів у тесті «відкрите поле» на фоні іммобілізаційного стресу та застосування екстракту листя персика звичайного ($M \pm m$ (мін ÷ max), $n = 6$)

Група тварин	Кількість					Сума активностей
	перетнутих квадратів	вертикальних стійок	обстежених отворів	дефекацій	уринацій	умивань (грумінг)
Інтактний контроль	7,83 ± 1,05	2,67 ± 0,33	3,50 ± 0,17	2,2 (0, 4)	0,33 (0, 2)	0,83 (0, 2)
Контрольна патологія (стрес)	10,83 ± 1,05	3,83 ± 0,36	5,33 ± 0,86	3,5 (2, 5)	1,7* (1, 3)	0* (0)
Екстракт листя персика звичайного, 100 мг/кг + стрес	8,0 ± 0,71	1,83 ± 0,13 #	4,0 ± 0,11	1,83 (0, 3)	0,33** (0, 1)	1,3** (0, 4)
Імуно-тон, 15 мл/кг + стрес	11,50 ± 1,11	4,00 ± 0,43*	5,0 ± 0,28	3,0 (0, 6)	0** (0)	0,17 (0, 1)
						17,3 (9, 29)
						25,2 (12, 43)
						17,3 (12, 24)
						23,7 (11, 42)

Примітка. *Відмінності статистично значущі щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$; **відмінності статистично значущі щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$; # відмінності статистично значущі щодо значень препарату порівняння «Імуно-тон», $p < 0,05$; *тенденція до відповідних статистично значущих відмінностей, $p = 0,05$; n – кількість тварин у кожній групі.

кількості уринацій. Препарат сприяв зниженню кількості уринацій порівняно з контрольною патологією, що вказує на зниження активності вегетативного відділу нервової системи.

Результати тесту ВП свідчать, що препарат порівняння «Імуно-тон» чинить стимулювальний вплив на ЦНС стресованих тварин, що зумовлений фармакологічною дією біологічно активних компонентів екстрактів елеутерококу й ехінацеї, які входять до його складу. У зв'язку з цим застосування препарату протипоказано при деяких нервово-психічних розладах. На відміну від препарату «Імуно-тон», вплив ЕЛП на порушення стану ЦНС стресованих тварин можна характеризувати як модулювальний з відсутністю стимулювального компонента.

Висновки

1. Застосування ЕЛП і препарату порівняння «Імуно-тон» призводило до зниження рівня тривожності тварин з ХІС, що свідчить про їхні стреспротекторні властивості.
2. Препарат порівняння «Імуно-тон» чинив стимулювальний вплив на ЦНС стресованих тварин, що зумовлений фармакологічною дією біологічно активних компонентів екстрактів елеутерококу та ехінацеї, які входять до його складу. На відміну від препарату «Імуно-тон», позитивний вплив ЕЛП на стан ЦНС стресованих тварин можна характеризувати як модулювальний з відсутністю стимулювального компонента.

1. Киричек Л. Т. Лекарственный антистресс в эксперименте: монография / Л. Т. Киричек, А. В. Перепелица, Р. О. Кальчук. – Харьков : ИПП «Контраст», 2015. – 104 с.
2. Мамонтова Е. В. Влияние иммобилизационного стресса и α -токоферола на процесс перекисного окисления липидов у молодых самцов белых мышей / Е. В. Мамонтова, Д. Л. Теплый // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 2. – С. 38–39.
3. Мещанинов В. Н. Влияние нейромедиаторов на перекисное окисление липидов при иммобилизационном стресс-воздействии у крыс разного возраста / В. Н. Мещанинов, Д. Л. Щербаков // Казанский медицинский журнал. – 2015. – № 5. – С. 843–849.
4. Упир Л. В. Персик звичайний / Л. В. Упир // Фармацевтична енциклопедія ; гол. ред. ради та автор передмови В. П. Черних. – 2-ге вид., перероб. і доп. – Київ : Моріон, 2010. – С. 1079.
5. Дев'яткіна Т. О. Доклінічне дослідження стреспротективної дії фармакологічних засобів / Т. О. Дев'яткіна, О. М. Важнича, Р. В. Луценко // Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – С. 457–470.
6. Скрининговое фармакологическое изучение густого экстракта из листьев персика обыкновенного / Х. Ш. Шарифов, А. В. Зайченко, Г. Ф. Наврузова, Е. Л. Халеева // Вестник Таджикского национального университета. – 2013. – № 1/3 (110). – С. 112–115.
7. Уланова И. П. К вопросу об учете поверхности тела экспериментальных животных при токсикологическом исследовании / И. П. Уланова, К. К. Сидоров, А. И. Халепо // Токсикология новых промышленных химических веществ / А. А. Летавет, И. В. Саноцкий. – Ленинград : Медицина, 1968. – Вып. 10. – С. 18–25.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ; под общ. ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ОАО «Изд. «Медицина», 2005. – 832 с.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А. Н. Миронова. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.
10. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official Journal of the European Union. – 2010. – L276. – P. 33–79.
11. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Моріон, 2000. – 320 с.
12. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – Москва : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
13. Інструкція для медичного застосування препарату Імуно-тон®. – Режим доступу: <http://moz-docs.kiev.ua/likview.php?id=2200>

Х. Ш. Шаріфов, Г. В. Зайченко, О. Я. Міщенко, О. В. Файзуллін

Вплив екстракту листя персика звичайного на стан центральної нервової системи щурів за умов хронічного іммобілізаційного стресу

Проведено порівняльне вивчення впливу екстракту листя персика звичайного (ЕЛП) та препарату порівняння «Імуно-тон» на поведінкові реакції та рівень тривожності стресованих щурів.

Стан ЦНС тварин оцінювали в тестах «відкрите поле» (ВП) та «піднесений хрестоподібний лабіринт» (ПХЛ) після їхньої 4-год щоденної іммобілізації в тисних пеналах протягом 18 дб.

У тесті ПХЛ встановлено, що ЕЛП викликав достовірне порівняно як з інтактним контролем, так і з групою нелікованих тварин зростання часу прийняття рішень тваринами (латентного періоду), що пов'язано з процесом оцінки ситуації, та значне в 1,7 разу скорочення часу перебування тварин у закритих рукавах. Це вказує на підвищення ефективності поведінкової адаптації тварин у післястресовий період. Препарат порівняння «Імуно-тон» сприяв подовженню часу перебування тварин у відкритих рукавах та підвищенню дослідницької активності, але тривалість часу перебування тварин у закритих рукавах і латентного періоду відповідали аналогічним показникам нелікованих тварин.

У тесті ВП встановлено, що стрес призводив до незначного (статистично недостовірного) підвищення горизонтальної та вертикальної дослідницької активності тварин та достовірного підвищення кількості уринацій і зниження кількості вмивань. Застосування ЕЛП сприяло відновленню до рівня інтактного контролю показників дослідницької активності та стану вегетативної ланки нервової системи: кількості уринацій і вмивань. Це свідчить про зменшення виразності стану тривоги в піддослідних тварин та про підвищення ефективності поведінкової адаптації. На тлі застосування препарату порівняння «Імуно-тон» зміни функціонального стану ЦНС стресованих тварин були подібними до таких нелікованих тварин за винятком показника кількості уринацій, кількість яких вірогідно знижувалась.

Таким чином, застосування ЕЛП і препарату порівняння «Імуно-тон» призводило до зниження рівня тривожності в тварин, що була викликана хронічним іммобілізаційним стресом, що свідчить про їхні стреспротекторні властивості. Препарат порівняння «Імуно-тон» чинив стимулювальний вплив на ЦНС стресованих тварин, що зумовлений фармакологічною дією біологічно активних компонентів екстрактів елеутерококу та ехінацеї, які входять до його складу. На відміну від препарату «Імуно-тон», позитивний вплив ЕЛП на стан ЦНС стресованих тварин можна характеризувати як модулювальний з відсутністю стимулювального компонента.

Ключові слова: лікарські засоби рослинного походження, екстракт листя персика звичайного, хронічний іммобілізаційний стрес

Х. Ш. Шарифов, А. В. Зайченко, О. Я. Мищенко, А. В. Файзуллин

Влияние экстракта листьев персика обыкновенного на состояние центральной нервной системы крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса

Проведено сравнительное изучение влияния экстракта листьев персика обыкновенного (ЭЛП) и препарата сравнения «Иммуно-тон» на поведенческие реакции и уровень тревожности стрессированных крыс.

Состояние ЦНС животных оценивали в тестах «открытое поле» (ОП) и «приподнятый крестовый лабиринт» (ПХЛ) после их 4-ч ежедневной иммобилизации в тесных пеналах в течение 18 суток.

В тесте ПХЛ установлено, что ЭЛП вызывал достоверное по сравнению как с интактным контролем, так и с группой нелеченных животных увеличение времени принятия решений животными (латентного периода), что связано с процессом оценки ситуации, и значительное в 1,7 раза сокращение времени пребывания животных в закрытых рукавах. Это указывает на повышение эффективности поведенческой адаптации животных в послестрессовый период. Препарат сравнения «Иммуно-тон» способствовал продлению времени пребывания животных в открытых рукавах и повышению исследовательской активности, но продолжительность времени пребывания животных в закрытых рукавах и латентного периода соответствовали аналогичным показателям нелеченных животных.

В тесте ОП установлено, что стресс приводил к незначительному (статистически недостоверно) повышению горизонтальной и вертикальной исследовательской активности животных и достоверному увеличению количества уринаций и снижению количества умываний. Применение ЭЛП способствовало восстановлению до уровня интактного контроля показателей исследовательской активности и состояния вегетативного звена нервной системы: количества уринаций и умываний. Это свидетельствует об уменьшении выраженности состояния тревоги у подопытных животных и о повышении эффективности поведенческой адаптации. На фоне применения препарата сравнения «Иммуно-тон» изменения функционального состояния ЦНС стрессированных животных были подобны таковым нелеченных животных за исключением показателя количества уринаций, количество которых достоверно снижалось.

Таким образом, применение ЭЛП и препарата сравнения «Иммуно-тон» приводило к снижению уровня тревожности у животных, вызванной хроническим иммобилизационным стрессом, что свидетельствует об их стресспротекторных свойствах. Препарат сравнения «Иммуно-тон» оказывал стимулирующее влияние на ЦНС стрессированных животных, которое обусловлено фармакологическим действием биологически активных компонентов, экстрактов элеутерококка и эхинацеи, которые входят в его состав. В отличие от препарата «Иммуно-тон», положительное влияние ЭЛП на состояние ЦНС стрессированных животных можно характеризовать как модулирующее с отсутствием стимулирующего компонента.

Ключевые слова: лекарственные средства растительного происхождения, экстракт листьев персика обыкновенного, хронический иммобилизационный стресс

Ch. Sh. Sharifov, A. V. Zaychenko, O. Ya. Mishchenko, A. V. Faizullin
Effect of extract of peach ordinary leaves on the central nervous system state of rats in conditions of chronic immobilization stress

A comparative study the effect of peach leaves extract (EPL) and reference drug (RD) «Immuno-tone» on behavioral responses and anxiety of stressed rats (SRs) have been investigated.

The state of CNS in animals was investigated in «open field» (OF) and «elevated plus maze» (EPM) tests after 4-hour daily immobilization in tight pencil cases for 18 days.

In EPM test it was found, that EPL caused significant, compared with both intact and untreated control, increase the decision-making time (a latent period), which is associated with the process of situation assessment, and significantly 1,7 times reduction in location time of SRs in closed arm. This indicates the efficiency of SRs behavioral adaptation. RD «Immuno-tone» contributed to extension of animals location time in open arm and increasing research activity, but length of animals location time in closed arm and latent period corresponded to similar indicators of untreated animals.

In OF test it was found, that stress induced slight (not statistically significant) increase animal horizontal and vertical activity and significant increase amount of urination and decrease number of washings. EPL contributed to restoration of research activity and amount of urination and washing to intact level. This indicates decrease in severity of anxiety and increase the effectiveness of behavioral adaptation. Under influence of RD changes of CNS functional state of SRs were similar to those of untreated animals except number of urination, which decreased significantly.

Thus, Peach leaves extract and reference drug «Immuno-tone» decrease level of anxiety in animals caused by chronic immobilization stress, which indicates their stressprotective properties. RD «Immuno-tone» has stimulative effect on CNS of SRs, which is due to pharmacological action of Siberian Ginseng and Echinacea extracts components. Unlike RD «Immuno-tone» positive effect of EPL on state of CNS of SR can be characterized as modulative with lack of stimulative component.

Key words: plant origin drugs, extract of Peach ordinary (Persica vulgaris Mill.) leaves, chronic immobilization stress

Надійшла: 8 грудня 2016 р.

Контактна особа: Шаріфов Хуршед Шералійович, аспірант, кафедра клінічної фармакології ІПКСФ, Національний фармацевтичний університет, буд. 3, вул. Челюскінців, м. Харків, 61013.
Тел.: + 38 0 57 704 15 54. Електронна пошта: clinpharmacol_ipksph@nuph.edu.ua

С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, А. В. Кононенко, М. В. Зупанец

Фармакологическое обоснование карбокситерапии (СО₂-терапии)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключевые слова: карбокситерапия, углекислый газ, фармакологические свойства

Инвазивная (подкожная, внутрикожная) и неинвазивная (гель-маски, ванны) карбокситерапия стала альтернативой фармакотерапии при многих заболеваниях. Цель карбокситерапии – стимуляция метаболических процессов, гармонизация и баланс тканевых взаимодействий. Во многих областях медицины используются местные и резорбтивные эффекты СО₂, все они связаны с физиологическим значением последнего [1, 2].

При гипоксии влияние СО₂ на потребление кислорода имеет парадоксальный характер. При дефиците кислорода увеличение СО₂ в организме должно усугублять гипоксию, но в действительности все происходит наоборот: повышение концентрации СО₂ при гипоксии улучшает процесс оксигенации тканей, так как СО₂ является самым сильным стимулятором дыхательного центра [3–5]. Это связано с тем, что при гипервентиляции легких гипоксию сопровождает гипокания. Для сохранения постоянства СО₂ в организме в процессе эволюции возникли механизмы защиты, которые снижают выведение СО₂ из организма: спазм бронхов и сосудов, увеличение продукции холестерина в печени для стабилизации клеточных мембран в легких и сосудах. Спазмы бронхов и сосудов уменьшают приток кислорода к клеткам мозга, сердца, почек и других органов. Уменьшение СО₂ в крови усиливает связь кислорода и гемоглобина, затрудняет поступление кислорода в клетки (эффект Вериги-Бора) и увеличивает свертывающую функцию крови, что в сочетании с замедлением тока

крови в венах способствует развитию тромбофлебита. Кислородное голодание тканей, достигнув угрожающей организму степени, вызывает повышение артериального давления [1, 3–5].

Кислородное голодание жизненно важных органов, достигнув предельной степени, возбуждает дыхательный центр и создает в нем доминантное возбуждение. Возникает одышка и замыкается первый порочный круг гипоксии. При уменьшении СО₂ в крови снижается порог возбудимости нервных клеток, усиливается генерализация возбуждения и возникают раздражительность, бессонница, страх, обмороки, судорожные припадки. Одновременно еще больше усиливается возбуждение дыхательного центра и замыкается второй порочный круг нарушений обмена веществ и кислородного голодания. Вот почему дефицит СО₂ в организме, в том числе вызванный глубоким дыханием, удаление СО₂ из организма поражает в первую очередь нервную систему [6].

Повышение СО₂ при гипоксии ликвидирует гипоканию и при этом улучшается снабжение кислородом головного мозга и сердца, расширяются капилляры и артерии, устраняются венозные отеки, улучшаются лимфоциркуляция и питание тканей, устраняются боли, снижается вязкость крови, повышается местный иммунитет, проявляется антиоксидантное действие СО₂ [7, 8].

Инъекция СО₂ под кожу практически не влияет на уровень углекислого газа в крови, но обладает сильным эффектом именно в месте введения: сосуды расширяются, ускоряя венозный отток и выведение токсинов, являющихся причиной болевых ощущений, а в результате формирования нового коллагена (стимуляция фибробластов) восстанавливается эластичность

и тургор кожи, ремоделируются морщины [1, 3, 8, 9].

После введения CO_2 под кожу в зависимости от сопротивления дермы он всасывается лучше всего в области соединительной ткани вдоль крупных артерий, вен и нервов. Под кожей CO_2 , так называемая «подкожная эмфизема», образует небольшой пузырь, который исчезает в течение нескольких секунд. Сразу же после введения газ начинает растворяться в тканевой жидкости, поглощается эритроцитами и затем связывается с водой под действием карбоангидразы с образованием угольной кислоты, которая, в свою очередь, диссоциирует на катион водорода и гидрокарбонат-анион. Происходит кратковременное смещение pH в сторону кислой реакции (эффект Бора). При последующем соединении продуктов метаболизма CO_2 с Na^+ и K^+ происходит изменение pH в сторону щелочной реакции, что приводит к расслаблению мышечных волокон (спазмолитическое действие), уменьшению боли (обезболивающее действие), стимуляции факторов роста стенок сосудов (неоваскуляризации) и фибробластов, и как следствие образования коллагена. Для ионов водорода мембрана эритроцита относительно непроницаемая, поэтому для обеспечения электронеutrальности клетки в нее входят ионы хлора. Так поддерживается ионное равновесие эритроцитов и осмотический баланс организма [3–5, 10, 11].

При дозированном введении CO_2 специальным аппаратом (инвазивная карбокситерапия) он полностью в течение 30 мин выводится из организма через почки и легкие, но в ответ на высокую концентрацию углекислоты организм усиливает крово- и лимфообращение в месте инъекции CO_2 , ускоряются обменные процессы, активно начинают выводиться токсины. Кислород поступает к месту введения углекислого газа быстро в больших количествах [7, 12].

Таким образом, фармакодинамика CO_2 включает многообразные локальные и резорбтивные фармакологические эффекты на кожу:

- лифтинг и разглаживания морщин;
- улучшение структуры и качества кожи;

- уменьшение отечности и укрепление кожи вокруг глаз;
- подавление меланогенеза;
- осветление и выравнивание цвета кожи;
- восстановление иммунитета кожи, снятие воспаления (акне, розацеа);
- минимизация и профилактика рубцов после акне;
- уничтожение бактерий, вызывающих рубцевание угревой сыпи;
- глубокая реструктуризация и увлажнение кожи;
- восстановление после инсоляции и косметических процедур;
- стимуляция ангиогенеза;
- улучшение состояния кожи при псориазе;
- сокращение местной жировой ткани;
- увеличение количества кислорода в коже;
- эффект антистарения (усиливает процесс регенерации клеток, делая кожу упругой и тонированной);
- усиление функции потовых и сальных желез;
- стимуляция регенерации кожи и капилляров кожи (увеличивается их число, они расширяются, ускоряется капиллярный кровоток), утилизация токсинов [10, 13–17].

Локальное действие углекислого газа на ограниченный участок тканей сопровождается стимуляцией хемосенсорных клеток, увеличением объемного кровотока, повышением скорости оксигенации тканей; улучшением перфузии тканей за счет дилатации сосудов; усилением репаративных процессов и метаболизма; восстановлением рецепторной чувствительности [8, 15, 18]. В результате локального действия развивается умеренный алкалоз, усиливается эритро- и лимфопоэз. Подкожные инъекции CO_2 вызывают местную гиперемию, которая сопровождается бактерицидным и противовоспалительным, обезболивающим и спазмолитическим действием. Ткань в области инъекции CO_2 получает мощный стимул к регенерации, подкрепленный активизацией собственных ресурсов организма [5, 19, 20]. Вследствие этого уже после нескольких таких процедур реструктурируются ткани [9, 11].

Одновременно с активизацией кровообращения и усилением обменных процессов при введении углекислого газа происходит стимулирование функций фибробластов кожи, влияющих на синтез коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты. Именно эти три составляющие отвечают за состояние кожи и других тканей: чем их больше, тем лучше выглядит кожа [12, 13, 17].

Основные эффекты CO_2 -маски: увлажняющий, осветляющий, оживляющий, укрепляющий, успокаивающий. Благодаря неинвазивной карбокситерапии кожа становится более эластичной, подтянутой, улучшается ее цвет, тонус тканей и внешний вид, исчезают синяки и мешки под глазами, уменьшается гиперпигментация [21]. Следовательно, карбокситерапия – новый метод решения косметологических проблем при помощи CO_2 .

Под влиянием стрессов, несбалансированного питания, гормональных нарушений и других причин наступает атрофия волосяных фолликулов. Задача карбокситерапии – «разбудить» спящие фолликулы. После введения CO_2 в проблемную зону усиливается кровоснабжение и питание волосяных фолликулов и в результате рост волос возобновляется [10, 21].

Вводимый под кожу углекислый газ распространяется в тканях в зависимости от их сопротивления, скапливаясь в местах нахождения рыхлой клетчатки (в жировой ткани). При целлюлите в ходе биохимических реакций в местах скопления CO_2 стимулируются процессы липолиза, в результате чего уменьшается объем жировой ткани, уменьшается отечность, активизируется выведение токсинов из организма. После курса лечения CO_2 отмечается постепенное уменьшение локальных жировых отложений и выраженности целлюлита, разглаживание кожи и повышение ее упругости, повышается эластичность кожи, устраняются растяжки [16, 22–24].

Доказана эффективность карбокситерапии в коррекции фигуры: у 48 участников эксперимента, которым вводили CO_2 в жировые ткани живота и бедер, объем талии уменьшился в среднем на 3 см, а объем бедер – на 2 см [16].

На тонус сосудов CO_2 действует последовательно. Во-первых, CO_2 , рефлекторно возбуждая вазомоторный центр через хеморецепторы и воздействуя на барорецепторы, повышает артериальное давление. Во-вторых, раздражая блуждающий нерв, снижает артериальное давление, оказывает также прямое сосудорасширяющее действие. В результате происходит перераспределение крови в организме, расширяются периферические сосуды (CO_2 является сильным периферическим вазодилататором), нормализуется венозный отток, расширяются коронарные сосуды, улучшая кровообращение миокарда, повышая минутный объем крови [8, 14, 25, 26].

CO_2 оказывает прямое и рефлекторное влияние на дыхательный центр, это его специфическое действие. Вдыхание CO_2 в небольшой концентрации (3–7 %) вызывает учащение и углубление дыхания, увеличивает легочную вентиляцию [12].

Подкожное введение CO_2 устраняет болевые ощущения и судороги и поэтому используется для лечения заболеваний позвоночника и суставов. Через 2–3 недели после карбокситерапии пациент замечает уменьшение и исчезновение болей, улучшение на этом фоне общего физического состояния и, как правило, в течение 1–2 лет чувствует себя вполне здоровым человеком. Поэтому карбокситерапия назначается при болях и воспалительных и дегенеративных изменениях в позвоночнике и суставах (артрите, ревматизме) [2–4, 26].

Таким образом, изменяя микроциркуляцию в тканях, CO_2 оказывает ряд лечебных эффектов: противовоспалительный, гипотензивный, кардиотонический, метаболический, репаративно-регенеративный, антиангинальный, спазмолитический, обезболивающий [2]. CO_2 оказывает следующие резорбтивные эффекты:

- улучшает функцию внешнего дыхания;
- усиливает обмен веществ в организме и в частности в головном мозге;
- повышает умственную работоспособность;
- снижает повышенную возбудимость нервной системы;

- уменьшает головные боли, мигрень;
- улучшает качество и регуляцию длительности сна, нормализует обмен липидов;
- увеличивает кровоток и фильтрацию воды в почечных клубочках и повышает диурез;
- стимулирует моторику органов желудочно-кишечного тракта;
- увеличивает линейную скорость кровотока;
- улучшает реологические свойства крови;
- увеличивает количество функционирующих капилляров;
- уменьшает лимфатические и венозные отеки;
- ускоряет перфузию и газообмен;
- повышает оксигенацию тканей;
- ускоряет выведения токсинов, процессы регенерации, усиливая образование нового коллагена [1–6, 8, 21, 24, 26].

Карбокситерапия улучшает кровообращение сердца, мозга, желез внутренней секреции, укрепляет эндотелий сосудов. Она эффективна при микроангиопатиях вследствие сахарного диабета, при воспалении органов мочеполовой системы, ишемической болезни сердца, мигрени [1, 11].

Напитки, содержащие CO_2 , раздражая вкусовые рецепторы ротовой полости и хеморецепторы слизистой оболочки желудка, рефлекторно повышают аппетит, всасывающую и переваривающую способность и двигательную активность ЖКТ. CO_2 делает минеральную воду приятной на вкус, также такая вода лучше утоляет жажду. Минеральная вода, содержащая CO_2 , всасывается в организме значительно быстрее негазированной воды. Это способствует более быстрому выделению ее почками, что является одной из причин мочегонного действия, кроме того CO_2 увеличивает кровоток и фильтрацию в почечных клубочках [11, 25].

Все перечисленные эффекты карбокситерапии способствуют обновлению и очищению организма, повышению иммунитета и работоспособности, нормализации работы внутренних органов и улучшению качества жизни [2].

Во время процедуры «сухой» газовой ванны CO_2 свободно проникает в организм двумя путями: с вдыхаемым воздухом и через кожу, в результате чего повышается его содержание в крови, расширяются сосуды. При этом происходит улучшение кровоснабжения кожи, мышц и органов. Вдыхание CO_2 приводит к усиленному его выдыханию, в результате легкие освобождаются от его избытка и больше насыщаются кислородом, усиливается вентиляция легких, и дыхание становится глубже и реже. «Сухие» углекислые ванны оказывают лечебное действие на функциональное состояние высших отделов центральной нервной системы. Повышение кровоснабжения мозга является хорошим средством от усталости, стресса, бессонницы [2, 18, 25].

Газовые углекислые ванны влияют на кожные рецепторы так же, как водные углекислые ванны [9], оказывая положительное действие на сосудистую и гормональную системы, улучшают обменные процессы организма (углеводный, жировой, белковый, электролитный); замедляют образование варикозных вен, улучшают состояние после инфаркта миокарда, снижают артериальное давление, уменьшают боли при менструации, отеки; помогают при лечении неврозов, мигрени и депрессии, остеопороза, положительно действуют при атеросклерозе коронарных артерий и сосудов мозга; улучшают сон, память и концентрацию внимания, повышают выносливость, уменьшают раздражительность, головную боль, головокружение, нарушение координации; снижают уровень холестерина и выведение молочной кислоты, ускоряют восстановление после физических нагрузок [2, 25].

В отличие от других минеральных ванн, углекислые ванны тонизируют кору головного мозга (расширяют сосуды, усиливают церебральный кровоток и метаболизм, повышают умственную работоспособность) и благоприятно действуют на вегетативную нервную систему. Углекислый газ стимулирует синтез тестостерона и эстрадиола, в связи с чем карбокситерапия

с успехом применяется для улучшения сексуальной функции у мужчин и ослабления климактерических симптомов у женщин [2, 9].

Таким образом, карбокситерапия благодаря физиологическому механизму действия CO₂ характеризуется разносторонней фармакодинамикой: улучшает кровообращение мозга, сердца и сосудов и тканевое дыхание, способствует регенерации тканей, выведению

токсинов, расщеплению жиров, является катализатором омолаживающих процессов без токсического влияния на организм. Карбокситерапия благодаря физиологической роли CO₂ в организме стала эффективным и безопасным методом лечения во многих областях медицины. Сегодня тяжело назвать раздел медицины, где карбокситерапия не получила бы подтверждение эффективности и безопасности.

1. Clinical evidence of subcutaneous CO₂ insufflations: a systematic review / T. Brockow, T. Hausner, A. Dillner, K. L. Reasch // *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. – 2000. – V. 6, № 5. – P. 391–403.
2. Андріюк Л. В. Застосування вуглекислого газу в медичній реабілітації: методичні рекомендації / Л. В. Андріюк, О. Р. Зав'ялова, Н. В. Мацко. – Львів, 2014. – 206 с.
3. Физиологические свойства CO₂ – обоснование уникальности карбокситерапии / С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, М. В. Зупанец [та ін.] // *Медична та клінічна хімія*. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 112–116.
4. Jensen F. B. Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O₂ and CO₂ transport / F. B. Jensen // *Acta Physiologica Scandinavica*. – 2004. – V. 182, № 3. – P. 215–227.
5. Central venous oxygen saturation is a good indicator of altered oxygen balance in isovolemic anemia / S. Kocsi, G. Demeter, J. Fogas [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* – 2012. – V. 56. – P. 291–297.
6. Geers C. Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle / C. Geers, G. Gros // *Physiological Reviews*. – 2000. – V. 80. – P. 681–715.
7. 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*. – 2011. – V. 25. – P. 70–174.
8. Carboxytherapy: effects on microcirculation and its use in the treatment of severe lymphedema / V. Varlaro, G. Manzo, F. Mugnaini [et al.] // *Acta Physiologica*. – 2007. – V. 8, № 2. – P. 79–91.
9. Histological findings in adipocytes when cellulite is treated with a variable-emission radiofrequency system / M. A. Trelles, C. van der Lugt, S. Mordon [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2010. – V. 25, № 2. – P. 191–195.
10. Zelenkova H. Carboxytherapy – a novel noninvasive method in aesthetic medicine / H. Zelenkova, J. Stracenska // *Vith World Congress IACD 2008, June 18-20 2008*. – Lisbon, Portugal, 2008. – abstract in CD.
11. Коган А. Х. Модулирующая роль CO₂ в действии активных форм кислорода / А. Х. Коган, С. В. Грачев, С. В. Елисеєва. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 224 с.
12. Subcutaneous carboxytherapy injection for aesthetic improvement of scars / R. Nach, H. Zandifar, R. Gupta, J. S. Hamilton // *Ear Nose Throat Journal*. – 2010. – V. 89, № 2. – P. 64–66.
13. Carbon dioxide therapy: effects on skin irregularity and its use as a complement to liposuction / C. Brandi, C. D'Aniello, L. Grimaldi [et al.] // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2004. – V. 28, № 4. – P. 222–225.
14. The effect of carbon dioxide therapy on composite graft survival / E. F. Duraes, L. Duares, F. C. Carneiro [et al.] // *Acta Cirúrgica Brasileira*. – 2013. – V. 28, № 8. – 589 с.
15. Ferreira J. C. Increase in collagen turnover induced by intradermal injection of carbon dioxide in rats / J. C. Ferreira, A. Haddad, S. A. Tavares // *J. of Drugs in Dermatology*. – 2008. – V. 7, № 3. – P. 201–206.
16. 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.
17. The role of carbon dioxide therapy in the treatment of chronic wounds / C. Brandi, G. Nissi, L. Grimaldi [et al.] // *In vivo*. – 2010. – V. 24, № 2. – P. 223–226.
18. Зеленкова Г. Карбокситерапия – неинвазивный метод эстетической медицины и дерматологии / Г. Зеленкова // *Дерматология для практики*. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 72–74.
19. Vilos G. A. Safe laparoscopic entry guided by Veress needle CO₂ insufflation pressure / G. A. Vilos, A. G. Vilos // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. – 2003. – V. 10, № 3. – P. 415–420.
20. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock / Gustavo A Ospina-Tascón, Diego F Bautista-Rincón, Mauricio Umaña [et al.] // *American J. of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2013. – V. 17, № 6. – P. 294.
21. Koutna N. Carboxytherapy in Aesthetic Medice / N. Koutna. – Berlin : Springer-Verlag, 2011. – P. 547–576.

-
22. Liebaschoff G. Carboxytherapy. Cellulite – Pathophysiology and treatment / G. Liebaschoff . – Taylor & Francis Group, 2006. – P. 197–210.
 23. Zenker S. A new approach in fat reduction therapies: carboxytherapy / Zenker. // Kosmetische medizin. – 2010. – V. 11. – P. 28.
 24. Zenker S. Carboxytherapy – carbon dioxide injections in aesthetic medicine // Dermal rejuvenation. – 2012. – P. 42–50.
 25. Румянцева Е. Карбокситерапия от общего к частному / Е. Румянцева, С. Блидар // Инъекционные методы в косметологии. – 2010. – № 1. – С. 46–52.
 26. Карбокситерапия – альтернатива традиционной фармакотерапии / С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, М. В. Зупанец [и др.] // Клінічна фармація. – 2016. – № 1. – С. 12–17.

С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, А. В. Кононенко, М. В. Зупанец
Фармакологическое обоснование карбокситерапии (CO₂-терапии)

Карбокситерапия стала альтернативой фармакотерапии при многих заболеваниях, во многих областях медицины используются местные и резорбтивные эффекты CO₂, все они связаны с физиологическим значением последнего. Основной целью карбокситерапии является стимуляция метаболических процессов, гармонизация и баланс тканевых взаимодействий. Карбокситерапия благодаря физиологическому механизму действия CO₂ характеризуется разнообразной фармакодинамикой: улучшает кровообращение мозга, сердца и сосудов и тканевое дыхание, способствует регенерации тканей, выведению токсинов, расщеплению жиров, является катализатором омолаживающих процессов без токсического влияния на организм.

Ключевые слова: карбокситерапия, углекислый газ, фармакологические свойства

С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, А. В. Кононенко, М. В. Зупанец
Фармакологічне обґрунтування карбокситерапії (CO₂-терапії)

Карбокситерапія є альтернативою фармакотерапії при багатьох захворюваннях. У багатьох галузях медицини використовують місцеві та резорбтивні ефекти CO₂, усі вони пов'язані з фізіологічним значенням останнього. Основною метою карбокситерапії є стимуляція метаболічних процесів, гармонізація та баланс тканинних взаємодій. Карбокситерапія завдяки фізіологічному механізму дії CO₂ характеризується різноманітною фармакодинамікою: покращує кровообіг мозку, серця та судин і тканинне дихання, сприяє регенерації тканин, виведенню токсинів, розщепленню жирів, є каталізатором омолоджуючих процесів без токсичного впливу на організм.

Ключові слова: карбокситерапія, вуглекислий газ, фармакологічні властивості

S. M. Drogovoz, S. Yu. Schtrygol', A. V. Kononenko, M. V. Zupanets
Pharmacological substantiation of carboxytherapy (CO₂-therapy)

Carboxytherapy has become an alternative to drug therapy for many diseases, local and resorptive effects of CO₂ are used in many areas of medicine, all of them are connected with the physiological value of the latter.

The main aim of carboxytherapy is stimulation of metabolic processes, harmonization and balance of tissue interactions. Carboxytherapy due to the physiological mechanism of action of CO₂ has a rich pharmacodynamics: improves the blood circulation of the brain, heart and blood vessels, enhances tissue respiration, promotes tissue regeneration, eliminates toxins, activates lipolysis, and catalyzes the anti-aging process without toxic effects on the body.

Key words: carboxytherapy, carbon dioxide, pharmacological properties

Надійшла: 23 лютого 2016 р.

Контактна особа: Дроговоз Світлана Мефодіївна, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології та лікарської токсикології, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Куліковська (Мельникова), м. Харків. Тел.: + 38 0 57 706 30 69.
Електронна пошта: farmacol@nuph.edu.ua

В. Л. Карбовський¹, І. А. Шевчук¹, О. В. Куркіна¹, Т. Є. Маковська²

Експериментальне дослідження підгострої токсичності препарату «Гексія»

¹Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтичний завод «Біофарма», м. Біла Церква

²Головний військовий медичний госпіталь, м. Київ

Ключові слова: підгостра токсичність, бактеріальний вагіноз, хлоргексидин, препарат «Гексія»

Сьогодні вагінальні інфекції, зокрема бактеріальний вагіноз (БВ), посідають одне з перших місць у структурі захворювань жіночої статеві системи та становлять серйозну медичну й соціальну проблему в акушерстві та гінекології. БВ – це порушення біоценозу піхви, що характеризується значним зменшенням або відсутністю лактобактерій і посиленням ростом мікроаерофільних та облігатних анаеробних бактерій. Метою лікування БВ є елімінація умовно-патогенних мікроорганізмів, не притаманних екосистемі піхви, та відновлення нормальної мікрофлори [1].

Вибір «ідеального» препарату, рекомендованого для санації піхви при інфекціях нижніх відділів статевих шляхів, не такий простий. Лікарський засіб має відповідати низці конкретних вимог [2], а саме: до складу препарату не повинні входити антибіотики (щоб уникнути формування антибіотикорезистентності в рамках загального правила якомога рідше призначати антибіотики); засіб повинен мати широкий спектр дії; діюча речовина не повинна порушувати функціональну активність лактобацил і пригнічувати їхній біологічний цикл; препарат повинен добре переноситися й бути дозволений до застосування при вагітності з мінімальними побічними ефектами для матері та плода. При цьому вагінальне введення лікарських засобів при лікуванні БВ має низку переваг перед пероральним застосуванням. По-перше, це відсутність системного впливу на організм жінки, що має важливе значення при

наявності екстрагенітальних захворювань, зокрема, захворювань шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної системи, сечовивідних шляхів, а також зменшення можливості розвитку системних побічних реакцій. По-друге, швидкий і безпосередній вплив на патологічний процес. При місцевій аплікації препарат доставляється безпосередньо в місце, колонізоване збудниками захворювання, що дозволяє досягти високої ефективності при використанні малих доз антимікробного препарату [3].

Один з лікарських засобів, що наближається до всіх зазначених вимог, – песарії (вагінальні супозиторії) з хлоргексидину диглюконатом. Хлоргексидин є одним з найактивніших місцевих антисептичних засобів широкого спектра дії, який виявляє активність щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також грибової мікрофлори [4]. В основі антимікробної дії лежить взаємодія між позитивним зарядом хлоргексидину та негативним зарядом поверхні бактеріальної клітини. Хлоргексидин абсорбується на поверхні клітинної мембрани чутливих мікроорганізмів, порушує цілісність мембрани, підвищує її проникність, що призводить до втрати клітиною низькомолекулярних компонентів і, як наслідок, лізису [5].

При інтравагінальному застосуванні хлоргексидин практично не всмоктується й не виявляє системного впливу. При використанні песаріїв на основі хлоргексидину в піхві створюється 0,5 % концентрація хлоргексидину диглюконату, якої цілком достатньо для бактерицидної дії останнього [6]. При цьому водорозчинна основа таких свічок (поліетиленоксиди 1500 та 400),

зокрема і препарату «Гексія» (ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма», м. Біла Церква, Україна) потенціює дію хлоргексидину, оскільки має високу осмотичну активність [7], що сприяє адсорбції ексудату, а також забезпечує швидку проникність лікарських речовин у вогнище запалення.

Метою дослідження токсикологічних характеристик лікарських препаратів при повторних введеннях є визначення ступеня шкідливої дії фармакологічного препарату при його тривалому введенні, виявлення найчутливіших органів і систем організму, а також дослідження ступеня зворотності викликаних ним пошкоджень. *Мета дослідження* – вивчити підгостру токсичність препарату «Гексія» при 28-денному інтравагінальному застосуванні.

Матеріали та методи. Доклінічні дослідження підгострої токсичності препарату «Гексія» (ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма», м. Біла Церква, Україна), песарії, які містять хлоргексидину диглюконат у дозі 16 мг, проведені на 40 самках білих нелінійних щурів масою 170–230 г за умов щоденного інтравагінального введення (2–4 рази на день з 8⁰⁰ до 20⁰⁰) упродовж 28 діб. Тривалість досліду визначено, виходячи з передбачуваної тривалості застосування препарату в клініці залежно від шляху введення [8]. Піддослідних тварин утримували у віварії згідно зі стандартними санітарними нормами, на необхідному харчовому раціоні [9]. Усі дослідження виконані згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних і інших наукових цілях» [10].

Згідно з інструкцією для медичного застосування досліджуваного лікарського засобу, максимальна терапевтична добова доза препарату «Гексія» для людини становить 32 мг (інтравагінально 2 рази на добу по 16 мг), що у перерахунку на щура масою 200 г становить $32 \cdot 5,9/70 = 2,7$ мг/кг (умовно терапевтична доза). У даному дослідженні підгостру токсичність препарату «Гексія» вивчали в двох дозах, які перевищують умовно терапевтичну в 5 і 10 разів (відповідно 13,5 і 27 мг/кг).

Індивідуальні дози розраховані відповідно до маси тіла кожної тварини. Для проведення дослідження готували маленькі свічки (методом виливання у форми) діаметром 2,5 мм та довжиною 10 мм (об'ємом 0,2 см³). Враховуючи масу вихідних песаріїв (3,1 г), уміст у них хлоргексидину диглюконату (16 мг) та щільність поліетиленоксидної основи (1,125 г/см³), уміст діючої речовини в маленьких песаріях становив 1,16 мг хлоргексидину диглюконату.

Щури були розподілені на 3 групи: 1 група – тварини, яким щоденно інтравагінально вводили препарат «Гексія» у дозі 13,5 мг/кг (умовно терапевтична, яка не викликає будь-яких ознак токсичної дії, n = 10); 2 група – тварини, яким щоденно інтравагінально вводили препарат «Гексія» у дозі 27 мг/кг (субтоксична, n = 10); 3 група – інтактний контроль – тварини, яким щоденно інтравагінально вводили відповідні об'єми (4,64 мл/кг) основи песаріїв (поліетиленоксид 1500 + поліетиленоксид 400; n = 20).

Протягом усього періоду спостереження реєстрували виживання, споживання води та їжі, масу тіла (перед застосуванням препарату, на 7, 14, 21, 29 доби) та прояви інтоксикації (у разі виникнення) за загальним фізичним станом тварин: зміни положення тіла, активності, поведінки, стану шкірних покривів і слизових оболонок, температури та маси тіла, частоти дихання, а також за окремими симптомами (діарея, сльозоточивість, виділення з носа, тремор, зміна кольору сечі й фекалій і т. ін.). У всіх тварин після закінчення експерименту (29 доба) визначали спонтанний добовий діурез, проводили загальноклінічне дослідження крові та сечі [11], після чого з метою патоморфологічного обстеження та одержання біологічного матеріалу для розрахунку масових коефіцієнтів внутрішніх органів тварин виводили з досліду шляхом цервікальної дислокації шийних хребців після попередньої наркотизації дієтиловим ефіром. Для визначення вихідного рівня функціонального стану тварин використовували 10 щурів групи інтактного контролю.

Кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів крові підраховували в камері Горяєва. Виготовлення та забарвлення мазків, а також визначення формули крові проводили відповідно до загальноприйнятих методичних вказівок [12]. Визначення гемоглобіну крові проводили геміхромним методом за допомогою біохімічного аналізатора HTI BioChem SA (Chemistry Analyzer) виробництва High Technology Inc. (США) і стандартного тест-набору виробництва НВП «Філісит-Діагностика» (Україна). Активність аламінінотрансферази (АлАТ), аспартатамінінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), а також уміст загального білка, альбумінів, глобулінів, креатиніну, сечовини, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, натрію, калію, кальцію, хлоридів, фосфору в сироватці крові визначали за допомогою вищезгаданого біохімічного аналізатора та наборів реагентів для клінічної біохімії виробництва High Technology Inc. (США).

Дослідження загальних властивостей сечі (колір, прозорість, рН, щільність) проводили на 29 добу експерименту з використанням стандартних діагностичних тест-смужок Dekaphan Leuco, виробництва «PLIVA-Lachema Diagnostika» (Чехія). Біохімічний аналіз сечі на вміст загального білка, креатиніну та глюкози проводили на біохімічному аналізаторі HTI BioChem SA (Chemistry Analyzer) виробництва High Technology Inc. (США) з використанням стандартних наборів реагентів для клінічної біо-

хімії виробництва High Technology Inc. (США). Мікроскопію осаду проводили за допомогою світлової мікроскопії.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 6.0 (statsoft, USA), використовуючи t-критерій Стьюдента та U-критерій Манна-Уїтні [13]. Значущими вважали відмінності між контролем і дослідом при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Результати досліджень показали, що протягом усього періоду спостереження загибелі тварин не реєстрували. Стан шкірних покривів, слизових оболонок, споживання води та їжі, температура тіла, активність і положення тіла в усіх дослідних групах не відрізнялись від таких у контрольних щурів. У всіх тварин спостерігали приріст маси тіла без значущих відмінностей між групами. Тобто, 28-денне інтравагінальне застосування препарату «Гексія» не мало негативного впливу на загальний стан, зовнішній вигляд та поведінку щурів.

Порівняльний аналіз показників клінічного аналізу крові на вихідному рівні та після 28-денного застосування Гексії показав, що курсове інтравагінальне введення препарату в дозах 13,5 та 27 мг/кг не впливає на показники периферичної крові щурів (табл. 1). Встановлені незначні розбіжності досліджуваних показників у тварин дослідних та контрольної груп не виходять за межі фізіологічної норми.

Таблиця 1

Показники периферичної крові щурів після 28-денного застосування препарату «Гексія» ($M \pm m$)

Група тварин	Показник				
	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $10^{12}/л$	Лейкоцити, $10^9/л$	Тромбоцити, $10^9/л$	ШОЕ, мм/год
<i>Вихідні дані</i>					
Інтактний контроль	150,80 $\pm$ 2,92	4,83 $\pm$ 0,09	8,11 $\pm$ 0,69	219,60 $\pm$ 7,23	2,50 $\pm$ 0,28
<i>29 доба</i>					
Препарат «Гексія», 13,5 мг/кг	151,20 $\pm$ 3,24	4,79 $\pm$ 0,11	7,91 $\pm$ 0,80	229,50 $\pm$ 5,89	2,70 $\pm$ 0,26
Препарат «Гексія», 27 мг/кг	152,30 $\pm$ 2,42	4,87 $\pm$ 0,14	8,80 $\pm$ 0,70	221,50 $\pm$ 7,89	2,60 $\pm$ 0,27
Інтактний контроль	151,90 $\pm$ 1,67	4,77 $\pm$ 0,08	8,09 $\pm$ 0,77	217,50 $\pm$ 7,83	2,50 $\pm$ 0,27

При детальному аналізі морфологічного складу лейкоцитів периферичної крові щурів, яким вводили препарат «Гексія», було виявлено, що абсолютний уміст основних форм лейкоцитів (паличко-ядерних та сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів) відповідав значенням контрольної групи тварин і знаходився в межах нормальних показників для цих тварин (табл. 2).

Отже, отримані результати свідчать, що препарат «Гексія» у дозах 13,5 та 27 мг/кг за умов щоденного інтравагінального введення впродовж 28 діб не здійснює гематотоксичного впливу.

Результати дослідження основних біохімічних показників крові щурів, які характеризують функціональний стан печінки та нирок, а також вуглеводний та ліпідний обміни, після 28 днів застосування препарату не виявили значущих відмінностей таких показників, як загальний білок, альбуміни, глобуліни, глюкоза, холестерин і тригліцериди (табл. 3).

Серед багатьох біохімічних методів, які застосовують при вивченні нешкідливості лікарських засобів, велике значення приділяється визначенню активності ферментів переамінування – АлАТ і АсАТ, які є маркерами гепатоцитолізу. Згідно з отриманими нами даними, повторне інтравагінальне введення щурам препарату «Гексія» впродовж 28 діб не призводило до зміни активності сироваткових амінотрансфераз (табл. 3). Активність лужної фосфатази в сироватці крові щурів дослідних

груп також достовірно не відрізнялася від показників контрольної групи.

У всіх групах тварин уміст креатиніну (показник видільної функції нирок) у сироватці крові не виходив за межі фізіологічних величин, що може свідчити про нормальну екскреторну функцію нирок (табл. 3). Концентрація сечовини (кінцевого продукту метаболізму білків, що екскретується нирками) у сироватці крові дослідних груп тварин також відповідала значенням фізіологічної норми для щурів.

Встановлено, що субхронічне застосування препарату «Гексія» не викликає змін основних показників клінічного аналізу сечі (табл. 4). Так, у щурів обох дослідних груп об'єм виділюваної сечі не відрізнявся від значень добового діурезу в контрольних тварин. Питома щільність, рН та кількість білка також знаходились у межах фізіологічної норми. У сечовому осаді експериментальних тварин, яким вводили Гексію в субтоксичній дозі, були виявлені лейкоцити – 0–1 у полі зору, що є припустимою кількістю. При цьому гемоглобіну, еритроцитів, циліндрів сечі, епітеліальних клітин сечового міхура, слизу та гною виявлено не було.

Після закінчення експерименту проведені патоморфологічні дослідження не виявили будь-яких змін внутрішніх органів. Так, тверда мозкова оболонка головного мозку не напружена, звичайного кольору, кровоносні судини м'якої мозкової оболонки помірно повнокровні. Тканина мозку волога, пружна, нор-

Таблиця 2

Абсолютний вміст різних форм лейкоцитів (10^9 /л) у периферичній крові щурів після 28-денного застосування препарату «Гексія» ($M \pm m$)

Група тварин	Лімфо- цити	Моноцити	Еозино- філи	Нейтрофіли	
				паличко- ядерні	сегменто- ядерні
Вихідні дані					
Інтактний контроль	5,430 ± 0,498	0,283 ± 0,041	0,258 ± 0,043	0,151 ± 0,019	1,760 ± 0,177
29 доба					
Препарат «Гексія», 13,5 мг/кг	5,620 ± 0,563	0,278 ± 0,044	0,225 ± 0,031	0,133 ± 0,014	1,650 ± 0,210
Препарат «Гексія», 27 мг/кг	5,950 ± 0,459	0,330 ± 0,038	0,290 ± 0,038	0,201 ± 0,036	2,030 ± 0,185
Інтактний контроль	5,620 ± 0,544	0,289 ± 0,033	0,252 ± 0,046	0,155 ± 0,021	1,780 ± 0,181

Показники біохімічного аналізу крові щурів після 28-денного застосування препарату «Гексія» ($M \pm m$)

Показник	Група тварин		
	препарат «Гексія», 13,5 мг/кг	препарат «Гексія», 27 мг/кг	інтактний контроль
<i>Вихідні дані</i>			
АлАТ, МО	–	–	$79,50 \pm 4,68$
АсАТ, МО	–	–	$130,20 \pm 7,86$
ЛФ, МО	–	–	$198,40 \pm 12,30$
Креатинін, мг/л	–	–	$6,98 \pm 0,17$
Сечовина, ммоль/л	–	–	$8,21 \pm 0,79$
Загальний білок, г/л	–	–	$65,20 \pm 1,67$
Альбуміни, г/л	–	–	$34,80 \pm 0,73$
Глобуліни, г/л	–	–	$30,50 \pm 0,92$
Глюкоза, ммоль/л	–	–	$7,25 \pm 0,34$
Холестерин, ммоль/л	–	–	$1,480 \pm 0,101$
Тригліцериди, ммоль/л	–	–	$0,428 \pm 0,055$
<i>29 доба</i>			
АлАТ, МО	$70,70 \pm 3,99$	$76,40 \pm 4,76$	$80,40 \pm 5,30$
АсАТ, МО	$118,30 \pm 7,03$	$129,90 \pm 8,55$	$132,90 \pm 6,95$
ЛФ, МО	$205,50 \pm 15,10$	$179,50 \pm 11,60$	$195,70 \pm 11,10$
Креатинін, мг/л	$6,80 \pm 0,31$	$6,85 \pm 0,24$	$7,08 \pm 0,29$
Сечовина, ммоль/л	$8,13 \pm 0,44$	$8,43 \pm 0,41$	$8,22 \pm 0,46$
Загальний білок, г/л	$64,10 \pm 1,65$	$66,20 \pm 1,82$	$64,40 \pm 1,53$
Альбуміни, г/л	$34,30 \pm 0,85$	$35,20 \pm 0,88$	$34,10 \pm 0,71$
Глобуліни, г/л	$29,80 \pm 0,87$	$31,0 \pm 1,01$	$30,20 \pm 0,86$
Глюкоза, ммоль/л	$7,41 \pm 0,38$	$6,79 \pm 0,38$	$7,14 \pm 0,37$
Холестерин, ммоль/л	$1,30 \pm 0,111$	$1,430 \pm 0,089$	$1,490 \pm 0,073$
Тригліцериди, ммоль/л	$0,416 \pm 0,053$	$0,369 \pm 0,050$	$0,435 \pm 0,064$

мальної консистенції, на розрізі співвідношення сірої та білої речовини не порушено. Мозкові шлуночки не розширені, звичайної конфігурації. У навколосерцевій сумці та черевній порожнині не спостерігалось підвищеного вмісту серозної рідини, були відсутні ознаки запальної реакції. Очеревина звичайного кольору, без ознак запалення, крововиливів та інших патологічних проявів. Анатомічно органи грудної та черевної порожнин, а також малого таза розташовані правильно, рухливі, звичайної консистенції та кольору. Частки печінки добре визначаються, капсула не напружена, краї гострі, поверхня гладка, без утворень, паренхіма на розрізі рівномірного червоно-коричневого кольору. Макроскопічно слизова оболонка шлунка блідо-рожевого кольору з харак-

терним рельєфом складок, без геморагій, набряку, ерозивних ушкоджень. Селезінка пружна, червонувато-коричневого кольору на розрізі, дрібнозерниста. Нирки на розрізі темно-червоні, щільні, зі збереженим малюнком верств. Наднирники невеликі, округлі, жовто-білого кольору, розташовані в заочеревинному просторі. Кишечник і органи малого таза без видимих змін. Внутрішні статеві органи звичайні.

Крім того, було встановлено, що інтравагінальне введення досліджуваного препарату «Гексія» у дозах 13,5 та 27 мг/кг протягом 28 діб не призводить до зміни маси внутрішніх органів (табл. 5). Показники коефіцієнтів маси внутрішніх органів тварин дослідних груп, а також контрольної групи в межах фізіологічних значень [14].

Таблиця 4

**Показники клінічного аналізу сечі щурів після 28-денного застосування
препарату «Гексія» ($M \pm m$)**

Показник	Група тварин		
	препарат «Гексія», 13,5 мг/кг	препарат «Гексія», 27 мг/кг	інтактний контроль
<i>Вихідні дані</i>			
Діурез, мл/добу	–	–	$4,60 \pm 0,25$
Питома щільність	–	–	$1,019 \pm 0,002$
pH	–	–	$7,11 \pm 0,18$
Гемоглобін	–	–	не виявл.
Еритроцити	–	–	не виявл.
Лейкоцити	–	–	0–1
Білок, г/л	–	–	$2,80 \pm 0,179$
Глюкоза, ммоль/л	–	–	$0,203 \pm 0,019$
Креатинін, мг/л	–	–	$299,6 \pm 20,4$
<i>29 доба</i>			
Діурез, мл/добу	$4,87 \pm 0,40$	$4,47 \pm 0,17$	$4,53 \pm 0,24$
Питома щільність	$1,022 \pm 0,002$	$1,020 \pm 0,002$	$1,019 \pm 0,002$
pH	$7,35 \pm 0,20$	$7,10 \pm 0,23$	$7,10 \pm 0,16$
Гемоглобін	не виявл.	не виявл.	не виявл.
Еритроцити	не виявл.	не виявл.	не виявл.
Лейкоцити	0–1	0–1	0–1
Білок, г/л	$2,670 \pm 0,157$	$2,750 \pm 0,182$	$2,810 \pm 0,160$
Глюкоза, ммоль/л	$0,187 \pm 0,014$	$0,226 \pm 0,034$	$0,205 \pm 0,018$
Креатинін, мг/л	$328,6 \pm 13,2$	$276,5 \pm 19,9$	$296,0 \pm 24,0$

Таблиця 5

**Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів після 28-денного застосування
препарату «Гексія» ($M \pm m$)**

Орган		Умова досліджу		
		препарат «Гексія», 13,5 мг/кг	препарат «Гексія», 27 мг/кг	інтактний контроль
Головний мозок		$0,569 \pm 0,031$	$0,586 \pm 0,021$	$0,612 \pm 0,023$
Нирки	права	$0,379 \pm 0,012$	$0,374 \pm 0,009$	$0,382 \pm 0,007$
	ліва	$0,381 \pm 0,013$	$0,376 \pm 0,008$	$0,384 \pm 0,009$
Серце		$0,361 \pm 0,014$	$0,372 \pm 0,012$	$0,363 \pm 0,011$
Легені		$0,673 \pm 0,031$	$0,717 \pm 0,034$	$0,709 \pm 0,024$
Печінка		$2,810 \pm 0,166$	$3,050 \pm 0,102$	$3,10 \pm 0,133$
Селезінка		$0,452 \pm 0,031$	$0,401 \pm 0,022$	$0,418 \pm 0,028$

Висновки

1. Препарат «Гексія» у дозах 13,5 та 27 мг/кг за умов щоденного інтравагінального введення впродовж 28 діб не викликає загибелі тварин, не здійснює токсичний вплив на загальний стан, поведінку, споживання їжі та води, приріст маси тіла, абсолют-

ну та відносну масу внутрішніх органів щурів.

2. Препарат «Гексія» не впливає на білковий, ліпідний, вуглеводний обміни та не порушує роботу гепатобіліарної та сечовидільної систем, а також не має гематотоксичної дії.

1. Бондаренко К. Р. Патогенетические аспекты дисбиоза влагалища и современные возможности его коррекции / К. Р. Бондаренко, Л. А. Озолина, В. М. Бондаренко // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 8. – С. 127–132.
2. Попова С. С. Возможности коррекции дисбиотических состояний биотопов влагалища и цервикального канала у беременных группы риска / С. С. Попова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2001. – Т. 50, Вып. 1. – С. 61–63.
3. Довлетханова Э. Р. Особенности диагностики и лечения бактериального вагиноза / Э. Р. Довлетханова, Е. А. Межевитинова // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 4. – С. 22–28.
4. Rabe L. K. Effect of chlorhexidine on genital microflora, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* in vitro / L. K. Rabe, S. L. Hillier // *Sexually transmitted diseases*. – 2000. – V. 27, № 2. – P. 74–78.
5. Зверьков А. В. Хлоргексидин: прошлое, настоящее и будущее одного из основных антисептиков / А. В. Зверьков, А. П. Зузова // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 279–285.
6. Касихина Е. И. Хлоргексидин: обзор лечебных возможностей и потенциальных клинических показаний в практике акушера-гинеколога и венеролога / Е. И. Касихина // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 4. – С. 4–9.
7. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Т. 2. – [2-е вид.] – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – С. 424–426.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – Київ: ВД «Авіцена», 2001. – 528 с.
9. Настанова СТ-НМОЗУ 42-6.0:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (видання офіційне) / О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. – Київ : Моріон, 2009. – С. 37–68.
10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
11. Оптимизация условий исследования функций почек в хроническом эксперименте / Э. Ф. Баринов, А. Г. Кот, Е. Д. Якубенко, Л. А. Буряк // *Физиологический журнал*. – 1987. – Т. 33, № 6. – С. 80–82.
12. Лабораторные исследования в клинике; под ред. В. В. Меньшикова. – Москва : Медицина, 1987. – 365 с.
13. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – [3-е изд.]. – Москва : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
14. Проблема нормы в токсикологии (Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / И. М. Трахтенберг, Р. Е. Сова, В. О. Шефтель и др. ; под ред. проф. И. М. Трахтенберга. – Москва : Медицина, 1991. – 204 с.

В. Л. Карбовський, І. А. Шевчук, О. В. Куркіна, Т. Є. Маковська

Експериментальне дослідження підгострої токсичності препарату «Гексія»

Сьогодні вагінальні інфекції, зокрема бактеріальний вагіноз, посідають одне з перших місць у структурі захворювань жіночої статеві системи та становлять серйозну медичну й соціальну проблему в акушерстві та гінекології. Метою лікування бактеріального вагінозу є елімінація умовно-патогенних мікроорганізмів, не притаманних екосистемі піхви, та відновлення нормальної мікрофлори. Хлоргексидин є одним з найактивніших місцевих антисептичних засобів широкого спектра дії, який виявляє активність щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також грибової мікрофлори.

Мета дослідження – вивчити підгостру токсичність препарату «Гексія» при 28-денному інтравагінальному застосуванні.

Дослідження підгострої токсичності препарату «Гексія» (песарії, що містять хлоргексидину диглюконат у дозі 16 мг) проведені на 40 самках білих нелінійних щурів масою 170–230 г за умов щоденного інтравагінального введення (2–4 рази на день з 8⁰⁰ до 20⁰⁰) упродовж 28 днів. Щури були розподілені на 3 групи: 1 група – тварини, яким вводили препарат «Гексія» у дозі 13,5 мг/кг; 2 група – у дозі 27 мг/кг; 3 група – інтактний контроль – тварини, яким щоденно інтравагінально вводили відповідні об'єми основи песаріїв.

Протягом усього періоду спостереження реєстрували виживання, споживання води та їжі, масу тіла (перед застосуванням препарату, на 7, 14, 21, 29 доби) та прояви інтоксикації. У всіх тварин після закінчення експерименту визначали спонтанний добовий діурез, проводили загальноклінічне дослідження крові та сечі, а після виведення з експерименту проводили патоморфологічне обстеження та розраховували масові коефіцієнти внутрішніх органів.

Показано, що препарат «Гексія» у дозах 13,5 та 27 мг/кг за умов щоденного інтравагінального введення впродовж 28 днів не викликає загибелі тварин, не здійснює токсичний вплив на загальний стан, поведінку, споживання їжі та води, приріст маси тіла, абсолютну та відносну масу внутрішніх органів щурів. Гексія не впливає на білковий, ліпідний, вуглеводний обміни та не порушує роботу гепатобіліарної та сечовидільної систем, а також не має гематотоксичної дії.

Ключові слова: підгостра токсичність, бактеріальний вагіноз, хлоргексидин, препарат «Гексія»

На сегодняшний день вагинальные инфекции, в частности бактериальный вагиноз, занимают одно из первых мест в структуре заболеваний женской половой системы и представляют серьезную медицинскую и социальную проблему в акушерстве и гинекологии. Целью лечения бактериального вагиноза является элиминация условно-патогенных микроорганизмов, не присущих экосистеме влагалища, и восстановление нормальной микрофлоры. Хлоргексидин является одним из наиболее активных местных антисептических средств широкого спектра действия, который проявляет активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибковой микрофлоры.

Цель исследования – изучить подострую токсичность препарата «Гексия» при 28-дневном интравагинальном применении.

Исследование подострой токсичности препарата «Гексия» (пессарии, содержащие хлоргексидин биглюконат в дозе 16 мг) проведены на 40 самках белых нелинейных крыс массой 170–230 г в условиях ежедневного интравагинального введения (2–4 раза в день с 8⁰⁰ до 20⁰⁰) в течение 28 сут. Крысы были разделены на 3 группы: 1 группа – животные, которым вводили препарат Гексия в дозе 13,5 мг/кг; 2 группа – в дозе 27 мг/кг; 3 группа – интактный контроль – животные, которым ежедневно интравагинально вводили соответствующие объемы основы пессариев.

В течение всего периода наблюдения регистрировали выживание, потребление воды и пищи, массу тела (перед применением препарата, на 7, 14, 21, 29 сут) и проявления интоксикации. У всех животных по окончании эксперимента определяли спонтанный суточный диурез, проводили общеклиническое исследование крови и мочи, а после вывода из эксперимента – патоморфологическое обследование и рассчитывали массовые коэффициенты внутренних органов.

Показано, что препарат Гексия в дозах 13,5 и 27 мг/кг в условиях ежедневного интравагинального введения в течение 28 сут не вызывает гибели животных, не оказывает токсическое воздействие на общее состояние, поведение, потребление пищи и воды, прирост массы тела, абсолютную и относительную массу внутренних органов крыс. Гексия не влияет на белковый, липидный, углеводный обмены и не нарушает работу гепатобилиарной и мочевогоделительной систем, а также не оказывает гематотоксическое действие.

Ключевые слова: подострая токсичность, бактериальный вагиноз, хлоргексидин, препарат «Гексия»

V. L. Karbovskyy, I. A. Shevchuk, O. V. Kurkina, T. Ye. Makovska

Experimental study of subacute toxicity of the drug «Hexia»

For the day, vaginal infections, especially bacterial vaginosis, are one of the first places in the structure of the female reproductive system diseases and poses a serious health and social problem in obstetrics and gynecology. The purpose of treatment is elimination of bacterial vaginosis opportunistic microorganisms, not specific to the ecosystem of the vagina, and the restoration of normal microflora. Chlorhexidine is one of the most active local antiseptic with a broad spectrum of activity, which is active against gram-positive and gram-negative bacteria and fungal microflora.

The aim of the study was to explore the subacute toxicity of drug «Hexia» at its 28-day intravaginal administration.

Study of subacute toxicity of drug «Hexia» (pessaries containing chlorhexidine digluconate at a dose of 16 mg) was conducted on 40 female white nonlinear rats weighing 170–230 g under conditions of daily intravaginal administration (2–4 times a day from 8⁰⁰ to 20⁰⁰) for 28 days. Rats were divided into 3 groups: 1 group – animals which were administered the drug Hexia at a dose of 13,5 mg/kg; 2 group – a dose of 27 mg/kg; 3 group – intact control – animals which were administered daily with intravaginal pessaries of appropriate amounts of bases.

Throughout the whole period of observations the survival, water and food consumption, body weight (before the application of the drug, on 7, 14, 21, 29 day) and signs of intoxication have been recorded. For all the animals at the end of the experiment daily spontaneous diuresis was determined, general clinical study of blood and urine was performed, and after the withdrawal of an experiment pathomorphological examination and calculation mass ratios of internal organs were conducted.

It has been shown that the drug Hexia at doses of 13,5 and 27,0 mg/kg upon conditions of daily intravaginal administration within 28-days does not cause death of animals, does not carry a toxic effect on the general condition, behavior, intake food and water, body weight gain, absolute and the relative weight of the internal organs of rats. Hexia does not affect protein, lipid, carbohydrate metabolism and does not affect the work of hepatobiliary and urinary systems, and has no hemotoxic action.

Key words: subacute toxicity, bacterial vaginosis, chlorhexidine, drug «Hexia»

Надійшла: 5 грудня 2016 р.

Контактна особа: Шевчук Ірина Анатоліївна, кандидат біологічних наук, Департамент наукових досліджень та розробок, ТОВ «Фармацевтичний завод «БІОФАРМА», буд. 37, вул. Київська, м. Біла Церква, Україна, 09100. Тел.: + 38 0 66 103 77 50. Електронна пошта: publication@biofarma.ua

Р. Б. Косу́ба, О. І. Волошин

Рецензія на підручник «Хронофармакологія для врача, провізора и студента»

**авторів С. М. Дроговоз, С. Ю. Штриголь, С. І. Рапопорт
[та ін.], за редакцією професора С. М. Дроговоз
(Харків, ПП «ТІТУЛ», 2016, 373 с.)**

*Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці*

Останніми десятиріччями в світовій біології та медицині зростає інтерес до вивчення ритмічної організації біологічних процесів у нормі та при патології. Феномен ритмічності є універсальним для всіх форм життя. Біоритмологія – одна з молодих наук, що швидко розвивається. У цій галузі намітилися нові самостійні напрями: хронопатологія, хронодіагностика, хронофармакологія, хронотерапія, хронопрофілактика тощо. Численні патологічні процеси в організмі супроводжуються порушеннями часової організації (десинхронозом) фізіологічних функцій і процесів, а тому стали об'єктом посиленої уваги науковців різних профілів. Доказом важливості дослідження різних параметрів побічних явищ в аспекті діагностики є добові дослідження (холтерівське моніторування) артеріального тиску, ЕКГ, пульсу у хворих на гіпертонічну хворобу, ІХС, визначення добової варіабельності показників дихання у хворих на бронхіальну астму, хронічні обструктивні ураження легень, час-залежне застосування глюкокортикоїдів та інших ліків, без вивчення яких нині не уявляються повноцінними діагностика та лікування означених патологій.

Попри незаперечні досягнення сучасної високотехнологічної медицини та фармації кількість хворих не меншає, вони стають все більш складними, полі- та коморбідними, лікувальна тактика для яких нині лише розробляється. І однією з чи не найважливіших причин цього явища є різні прояви десинхронозів на різних рівнях регуляторних систем. Ця тенденція набуває все більшої вираженості. В Україні є

достатня кількість досвідчених лікарів різних генерацій. Але, на жаль, майже всі вони недостатньо ознайомлені з сучасними знаннями з хронодіагностики та хронотерапії. У тодішніх, та й теперішніх програмах підготовки та вдосконалення лікарів не передбачено хоча б частково окресленого курсу доповнення медичних знань досягненнями хронодіагностики, хронотерапії, хронопрофілактики в різних галузях медицини. Але ж нині без них з урахуванням перспектив існування людства дуже важко досягти бажаних результатів лікування й профілактики. Однак вітчизняних посібників, підручників чи інших навчальних матеріалів з цієї проблеми в Україні вкрай мало. Тому публікація цього унікального підручника-довідника для лікарського загалу всіх рівнів та студентів є надзвичайно важливою подією.

Ініціатива написання та робота з організації даного видання належить відомому фармакологу доктору медичних наук, професору Світлані Мефодіївні Дроговоз, яка впродовж 40 років завідувала кафедрою фармакології Національного фармацевтичного університету, а нині професор цієї кафедри. Написавши багато навчально-методичних посібників, підручників-довідників з фармакології, якими користуються студенти, лікарі, фармацевти («Фармакологія на долонях», «Фармакологія на допомогу студенту, провізору, лікарю», «Побічна дія ліків», «Лікарська токсикологія», «Фармакологія – cito» та ін.), С. М. Дроговоз дійшла висновку, що «фармакологічне обличчя» лікарських засобів є неповним, якщо не розкрити аспекти

хронофармакології та хронотерапії. До написання цього підручника-довідника залучено науковців, які мають вагомі багаторічні здобутки в галузі хронобіології та хрономедицини, презентували їх у численних наукових працях та на наукових форумах різних рівнів, є значними вченими з цього наукового напрямку. Серед колективу співавторів підручника п'ять науковців (професори В. П. Пішак, Т. М. Бойчук, І. І. Заморський, доценти В. В. Гордієнко, О. М. Горошко) Буковинського державного медичного університету, в якому в свій час уперше в Україні з успіхом проведено науково-практичну конференцію з міжнародною участю «Сучасні аспекти хронобіології і хрономедицини». Співдружність колективу авторів дозволила створити важливу в науково-практичному сенсі працю, що охоплює майже всі фахові напрями практичної медицини.

Матеріал підручника викладено в двох частинах: у першій наведена інформація з питань загальної хронофармакології, у другій – хронофармакологія спеціальна. У підрозділах загальної хронофармакології висвітлено інформацію про види та властивості біоритмів, механізми їхнього виникнення, визначення десинхронозів, методи оптимізації хроноадаптації (корекції патологічних десинхронозів), параметри хронобіологічних вимірів та їх аналіз. Важливою в розширенні уяви про роль біоритмів є інформація розділів «Хронобіологія», «Хронопатологія», які дозволяють зрозуміти важливість цих знань для практичного використання хронофармакології, хронотерапії.

Лікарі різних фахів, науковці та студенти з інтересом опановуватимуть матеріали спеціальної хронофармакології. Розділи цієї частини наведено за домінуючими ураженнями різних систем організму за єдиним алгоритмом: норморитми – десинхронози – хронофармакологічні підходи до лікування. Цілком логічно, що виклад матеріалу розпочато з нервової системи, надалі – біоритми в ендокринології (біоритми та порушення вуглеводного обміну, біоритми та їхні порушення в гіпофізарно-адренокортикостероїдній системі; у

ренін-ангіотензин-альдостеронової, симпатно-адреналової, у гіпофізарно-тиреоїдній, гіпофізарно-гонадній системах, при порушеннях секреції пролактину, антидіуретичного, соматотропного гормонів, порушеннях кальцієво-фосфорного обміну). Важливо, що окремими підрозділами наведено матеріали «біоритми обміну речовин», «біоритми серцево-судинної системи», «біоритми системи крові», «біоритми органів дихання», «хроногастроентерологія», «нефрологія з позиції біоритмології». Значний інтерес викличуть у читачів розділи «Хрооімунологія» та «Хрооалергологія». Певною мірою з ними пов'язаний наступний розділ: «Запалення як прояв десинхронозу та хронофармакологія нестероїдних протизапальних препаратів».

У нагоді акушерам-гінекологам, педіатрам та сімейним лікарям стануть матеріали розділу «Біоритми фізіологічних процесів у жінок і дітей» (підрозділи «біоритми менструального циклу», «біоритми вагітних, плода, новонароджених», «біоритми пологової діяльності», «фізіологічних функцій у дітей та десинхронози у дітей та вагітних», «особливості хронотерапії вагітних, новонароджених і дітей»). Цікавим є розділ «Алкоголізм, як один із шляхів до десинхронозу». Для онкологів важливим буде матеріал розділу «Хрооонкологія» та його підрозділи: «ритми проліферативних процесів», «десинхронози в онкології» та «хронотерапія в онкології». Для лікарів різних фахів важливими будуть матеріали розділу «Хроозалежність побічної дії лікарських засобів та її корекція». У «Додатках» наведено інформацію про оптимальний час введення лікарських засобів, добову максимальну активність органів і систем, орієнтовну схему хрооселективності дії лікарських засобів.

Глибина наукового викладу цієї цінної книги ґрунтується також на опрацюванні великого масиву вітчизняної та зарубіжної літератури (391 джерело) за період найбухливішого розвитку хронобіології та хрономедицини.

Характеризуючи цю наукову працю в цілому, слід зазначити лаконічність

і чіткість викладу матеріалу, глибоку змістовність, обґрунтування індивідуальних підходів при різних ситуаціях десинхронозів, у тому числі при застошуванні фітоадаптогенів та інших засобів рослинного походження, включаючи вплив на метаболічний гомеостаз.

У підручнику висвітлені також профілактичні заходи в разі найпоширеніших виробничих ситуацій, зокрема, щодо часових аспектів харчування та біологічної ролі складових продуктів харчування в забезпеченні норморитмів.

Авторами зазначається необхідність подальших поглиблених досліджень хроноритмів та їхніх порушень за постійної зміни умов життя, екологічного стану довкілля, впливу сучасної їжі з підвищеним умістом гормонів, стимуляторів росту, іноді різних ксенобіотиків, що порушують нейро-гуморальну регуляцію хроноритмів та метаболізм у людини.

Підручник добре структурований, у лаконічній і чіткій формі послідовно подано інформацію, яка вводить у суть проблеми читачів від студентів-медиків, фармацевтів до лікарів з різним професійним стажем, обґрунтовуючи необхідність цих знань сьогодні.

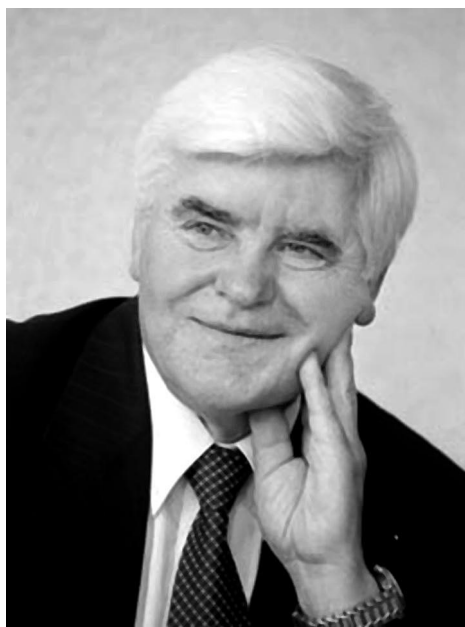
Матеріали підручника будуть спонукати клініцистів до нового витка наукових досліджень у напрямках хро-

нодіагностики, хронотерапії та хронопрофілактики при найпоширеніших захворюваннях. Це унікальний підручник-довідник, у якому логічно уніфіковано інформацію щодо ролі біоритмів у нормі та при патології, наведено сучасні дані з підвищення ефективності дії ліків з урахуванням часу їхнього вживання при порушенні хроноритмів з метою хронопрофілактики. Він буде корисним для лікарів усіх фахів, науковців, провізорів, інтернів, студентів медико-біологічних навчальних закладів.

Керівники медико-фармацевтичних вишів та закладів післядипломної освіти можуть обґрунтовувати доповнення до навчальних програм з клінічних та фармацевтичних дисциплін, а для лікарів усіх фахів надзвичайно бажаними будуть курси тематичного удосконалення «Сучасні аспекти хронодіагностики, хронотерапії та хронопрофілактики». Інформаційний матеріал з питань хронофармакології може бути врахований при написанні нових і перевиданні існуючих підручників та навчальних посібників з фармакології та раціональної фармакотерапії.

Ураховуючи актуальність наукового напрямку, важливість для підвищення професійного рівня сучасного лікаря, тираж такого видання та його поширення серед медичних і фармацевтичних вишів має бути значно більшим.

До ювілею Миколи Антоновича Мохорта



6 лютого 2017 року виповнилося 80 років з дня народження Миколи Антоновича Мохорта – заслуженого діяча науки і техніки України (2013 р.), доктора медичних наук (з 1973 р.), професора (з 1981 р.), завідувача відділу фармакології серцево-судинних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України».

Професор Микола Антонович Мохорт є одним з провідних вчених в області фармакології та токсикології. У цих напрямках професором М. А. Мохортом проводяться глибокі дослідження з вивчення механізмів дії, залежностей структура–дія в ряду протизапальних, гепатопротекторних, вітамінних препаратів, антагоністів кальцію – похідних 1,4-дигідропіридину та активаторів K^+ -каналів, а також з пошуку шляхів зниження токсичності та оптимізації застосування лікарських засобів у клінічній практиці.

Під його керівництвом та за безпосередньої участі створені, вивчені та впроваджені в практику охорони здоров'я нові лікарські препарати, а

саме: мефенамінова кислота, мазь мефенат, гель мірамістин, піримідант, антраль, вітам, есмін, корвітин, анальвіт, тіодарон, гірчичники активовані. Обґрунтовані шляхи зниження токсичності та оптимізації застосування нових та відомих генеричних препаратів шляхом синтезу координаційних сполук та «посадки» їх на носії-цеоліти. Упровадження в клінічну практику нових інноваційних препаратів та лікарських форм дало можливість значною мірою підвищити ефективність лікування, зменшити частоту виникнення побічних реакцій та скоротити терміни лікування.

Результати наукових досліджень з фармакології та токсикології узагальнені та викладені в численних наукових статтях, у тому числі проблемного характеру, та 6 монографіях, серед яких: «Нестероидные противовоспалительные средства» (1975 р.), «Фармакотерапия заболеваний слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта» (1991 р.), «Фармакологическое воздействие на чувствительные нервные

окончания» (1991 р.), «Теория и практика местного лечения гнойных ран» (1995 р.), «Фармакодинамика и пути поиска кардиотонических лекарственных средств» (1999 р.), «Биофлавоноиды как органопротекторы» (2012 р.). Професор М. А. Мохорт є співавтором методичних рекомендацій з експериментального та клінічного вивчення гіпотензивних засобів (1996 р.), антиангінальних (1996 р.), антиаритмічних засобів (1995 р.), кардіотонічних засобів (1995 р.), затверджених і опублікованих Фармакологічним комітетом МОЗ України.

Професор М. А. Мохорт є одним з провідних спеціалістів в області військової токсикології та токсикології лікарських засобів. Під його керівництвом проводилися фундаментальні та прикладні дослідження з всебічного вивчення токсикодинаміки та механізмів дії токсичних сполук різного типу дії.

М. А. Мохорт є автором понад 345 наукових праць з питань фармакології та токсикології, у тому числі 9 монографій, 3 з яких – спецмонографії, автор понад 20 методичних рекомендацій та багатьох Інструкцій з клінічного та доклінічного вивчення та медичного застосування нових лікарських засобів та антидотів; співавтор впроваджених в практику охорони здоров'я 3 антидотів проти отруйних речовин та 10 нових лікарських препаратів.

Має понад 90 авторських свідоцтв та патентів на винаходи, 10 зарубіжних патентів (США, Франція, ФРН, Великобританія, Швейцарія, Швеція, Японія) на лікарські засоби. Створив власну наукову школу: підготував 7 докторів та 33 кандидатів наук.

М. А. Мохорт нагороджений Орде́ном Трудового Червоного Прапора (1981 р.) та Почесною Грамотою Президії Верховної Ради Української РСР (1984 р.), трьома Почесними Грамотами МОЗ України, Дипломами та Почесними Грамотами Президії Академії медичних наук України.

Професор М. А. Мохорт веде активну науково-організаційну роботу: член проблемних комісій МОЗ та НАМН України «Фармакологія та клінічна фармакологія», «Токсикологія», експерт Державного експертного центру МОЗ України, член спецрад із захисту докторських і кандидатських дисертацій, редакційної ради декількох наукових видань та часописів.

Колеги, учні, фармакологи України щиро вітають Вас, шановний Миколо Антоновичу, з ювілеєм! Бажаємо міцного здоров'я, невичерпної енергії, натхнення, оптимізму і нових наукових здобутків.

*ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,
ВГО «Асоціація фармакологів України»*

До ювілею Анатолія Івановича Соловйова



3 грудня 2016 року виповнилося 70 років від дня народження Анатолія Івановича Соловйова – завідуючого відділом експериментальної терапії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», доктора медичних наук, професора, двічі лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки.

Ювілей – це прекрасна нагода оцінити пройдений шлях. А професійний шлях Анатолія Івановича розпочався з навчання в Оренбурзькому державному медичному інституті, роботи асистентом кафедри нормальної фізіології в тому самому інституті, а з 1978 року після захисту кандидатської дисертації «Механізми регуляції кровотоку в скелетних м'язах при артеріальній і венозній оклюзії» продовжився в Києві в Інституті фізіології імені О. О. Богомольця НАН України у відділі фізіології кровообігу, де Анатолій Іванович працював на різних посадах – від молодшого до провідного наукового співробітника та заступника завідуючого відділом до 1993 року. Це були роки становлення як вченого, визначення сфери наукових інтересів, сповнені творчості та спілкування з видатними особистостями вітчизняної та світової науки – академіками О. О. Кришталем, П. Г. Костюком, професорами Г. П. Конрадів, В. М. Хаютиним, М. І. Гуревичем, С. А. Берштейном, Р. Hellstrand, D. Brown, B. Folkow, J. Ward, R. Moreland, R. Gryglewski,

лауреатом Нобелівської премії R. Furchgott та ін.

У 1988 році А. І. Соловйов захистив докторську дисертацію «Механізми регуляції тону судинних гладеньких м'язів при змінах їх оксигенації». У 1993–2008 роках Анатолій Іванович працював в Інституті фармакології та токсикології НАМН України на посаді головного наукового співробітника: складний та важливий час реалізації набутого досвіду та втілення амбітних наукових ідей, роки плідної співпраці з тодішнім директором Інституту та керівником відділу – академіком АМН України Олександром Вікторовичем Стефановим. З 2008 року й по цей час професор А. І. Соловйов очолює відділ експериментальної терапії. У 1996 році за цикл наукових праць «Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця» була присуджена Державна премія України в галузі науки і техніки, у 2003 році за цикл наукових праць «Дослідження фундаментальних механізмів дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань» була присуджена друга Державна премія України в галузі науки і техніки. У 2004 році було присвоєно вчене звання професора зі спеціальності «Фармакологія».

Наукові інтереси професора А. І. Соловйова спрямовані на вивчення моле-

кулярних та клітинних механізмів регуляції судинного тону́су за екстремальних умов та викликаних дією біологічно-активних речовин. У цій галузі А. І. Соловйовим виконані пріоритетні дослідження, що стали теоретичним підґрунтям для створення принципово нових лікарських препаратів. Сьогодні Анатолій Іванович найбільшу увагу приділяє створенню інноваційних підходів до лікування артеріальної гіпертензії, зокрема, використанню siRNA-індукованого сайленсінгу генів та стовбурових клітин.

Під керівництвом А. І. Соловйова були впроваджені наступні теоретико-експериментальні розробки світового рівня: 1) встановлення ролі ендотелію та біологічно-активних речовин ендотеліального походження в регуляції тону́су судин – Державні премії України 1996 р. та 2003 р.; 2) встановлення принципово нового механізму регуляції судинного тону́су, що не пов'язаний зі змінами внутрішньоклітинної концентрації іонізованого кальцію, а зумовлений змінами спорідненості (чутливості) міофіламентів до іонів кальцію. Можливе практичне застосування – створення принципово нового класу лікарських препаратів, що мають здатність впливати на тонус судин та скоротливу активність міокарда без змін внутрішньоклітинної концентрації кальцію і внаслідок цього є більш ефективними та менш токсичними, так звані кальцієві сенситайзери та десенситайзери; 3) ідентифікація ендотеліального релаксуючого фактора – оксиду азоту – як найчутливішого компоненту ендотелій-залежного розслаблення гладеньких м'язів судин, що пошкоджується при артеріальній гіпертензії та впливі іонізуючої радіації. Можливе практичне застосування – створення ендотеліотропних антигіпертензивних препаратів; 4) ідентифікація в ендотеліальних та гладеньком'язових клітинах судин кальцій-залежних калієвих каналів великої провідності як основної мішені впливу іонізуючої радіації та причини розвитку судинних дисфункцій. Можливе практичне застосування – створення ендотеліотропних препаратів та вазоактивних лікарських засобів; 5) доведено здатність фосфоліпідних везикул (ліпосом) як «порожніх»,

так і заповнених антиоксидантом кверцетином ефективно відновлювати порушення судинного тону́су та скоротливості міокарда при гіпоксії, ішемії/реоксигенації та гіпертензивних станах різного генезу, включно з гіпертензією, що індукована іонізуючою радіацією; 6) встановлено, що фосфатидилхолінові ліпосоми мають здатність змінювати адренергічні реакції гладеньких м'язів судин, що необхідно враховувати при використанні ліпосомальних препаратів; 7) надані експериментальні докази ключової ролі ферменту протеїнкінази С у механізмі підвищення артеріального тиску при генетично детермінованій гіпертонії та гіпертензії, що індукована дією іонізуючої радіації. Можливе практичне застосування – створення принципово нового класу антигіпертензивних лікарських засобів; 8) розроблено новий метод siRNA-індукованого блокування експресії генів протеїнкінази С для корекції судинних дисфункцій при артеріальній гіпертензії за допомогою siRNA-індукованого сайленсінгу генів протеїнкінази С. Експериментально встановлено терапевтичну ефективність siRNA-індукованого блокування експресії генів протеїнкінази С при розвитку артеріальної гіпертензії; 9) надані експериментальні докази ключової ролі ферменту фосфатидилхолін-специфічної фосфоліпази С у механізмі розвитку легеневої гіпертензії; 10) розроблено новий метод дистанційного відкриття потенціал-залежних іонних каналів за допомогою плазмонних наночастинок золота. Можливе практичне застосування – створення принципово нового класу препаратів для лікування артеріальної та гіпоксичної легеневої гіпертензії.

А. І. Соловйов є автором понад 250 робіт з різних питань фізіології, біофізики та клітинної фармакології гладеньких м'язів судин та ендотелію, що опубліковані у вітчизняних та зарубіжних журналах, співавтором 6 монографій, у тому числі 3 англомовних, 8 винаходів і патентів, методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів. Він отримав низку пріоритетних експериментальних даних, що знайшли широке визнання в Україні та за кордоном, брав участь у

багатьох всеукраїнських і закордонних з'їздах та симпозиумах.

Професор А. І. Соловйов є членом міжнародних наукових спілок, у тому числі Британського та Американського фізіологічних товариств. Він неодноразово виступав з лекціями в різних університетах світу (Парижі, Кембриджі, Оксфорді, Кракові, Філадельфії, Бостоні, Лондоні та ін.). А. І. Соловйов проводив наукові дослідження у Франції, Великій Британії, Швеції та був керівником багатьох міжнародних наукових проєктів, а саме: 1) Biomimetics of NO-Chemistry: Mechanisms of NO-Release, Oxidative Fate of NO and Design a New Generation of NO Prodrugs and Inhibitors (CNRS, Toulouse, France, 1993–1995); 2) The Identification of O₂-Sensitive Membrane Ionic Channels in Neuronal and Vascular Smooth Muscle Cells: Fundamental basis to Design a New Generation of Antihypoxic Drugs (INTAS, UK/London, Lund/Sweden, 1995–1997); 3) Changes in Vasorelaxant Activity of Therapeutic Nitric Oxide Donors After Whole Body irradiation and its relevant to Chernobyl Disaster (Wellcome Trust, Glasgow, UK, 1999–2001); 4) Mechanisms of Vascular Contractile Dysfunction Induced by Ionizing Irradiation: Special Relation to Change in Myofilament Calcium Responsiveness (CRDF/NIH, USA, 2003–2004); 5) enhanced Vascular Contractility in Diabetes: the Role of Calcium Sensitization. Royal Society, Belfast University (UK, 2006–2007); 6) BK_{Ca} Channels and Endothelium-Dependent Vascular Responses Under Ionized Non-Fatal Whole-Body Irradiation: New Insight into Radiation-Induced Vascular Lesions. British Physiological Society Centres of Excellence Award Scheme (UK, 2007–2009).

Під керівництвом А. І. Соловйова створено нові експериментальні моделі патологічних станів, удосконалюються існуючі та розробляються нові методи проведення доклінічних випробувань лікарських засобів. Він зробив вагомий внесок у впровадження в Україні принципів належної лабораторної практики (GLP) та є одним із засновників та провідних експертів країни в цьому напрямі.

А. І. Соловйов – заступник голови спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», член спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при Інституті фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, протягом багатьох років був членом Науково-експертної ради Державного фармакологічного центру МОЗ України, членом редколегії журналів «Ліки» та «Вісник фармакології та фармації». Нині він є заступником головного редактора журналу «Фармакологія та лікарська токсикологія».

Анатолій Іванович – науковий керівник плеяди молодих фахівців-фармакологів, для яких він є Вчителем, прикладом лицарського служіння науці, джерелом нових наукових ідей, людиною, яка працює сумлінно та з задоволенням.

Колеги та учні Анатолія Івановича відзначають його відданість справі, неординарність мислення, принциповість, мудрість, почуття власної гідності, широку ерудицію, цінують його доброзичливе відношення в спілкуванні, щире зацікавлення у нових наукових ідеях, бажання допомогти. Завдяки творчій атмосфері в колективі, співпраці молодих учених з досвідченими та яскравими особистостями в науці відділ експериментальної терапії тримає лідерські позиції в Інституті, успішно вирішуючи наукові задачі.

Незважаючи на проблеми, що супроводжують нині українських науковців, Анатолій Іванович ніколи не втрачає оптимізму та віри в успіх, який приходить до тих, хто діє. Він є саме такою людиною, яка продовжує наполегливо працювати та масштабно мислити.

Щиро вітаємо Вас, шановний Анатоліє Івановичу, з ювілеєм! Бажаємо здоров'я, сил, нових звершень, приємних сюрпризів, натхнення.

*ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,
ВГО «Асоціація фармакологів України»,
Редколегія журналу «Фармакологія та лікарська токсикологія»*

До ювілею Олексія Леонідовича Дроздова



Доктор медичних наук, професор Олексій Леонідович Дроздов народився 27 листопада 1956 року в м. Дніпропетровську.

Після закінчення в 1979 році Дніпропетровського медичного інституту розпочав роботу на кафедрі фармакології як старший лаборант. У 1981 році був обраний асистентом, а з 1991 року – викладачем кафедри фармакології. У 1987 році під керівництвом професора В. О. Крауза захистив кандидатську дисертацію, а в 1993 році під керівництвом заслуженого діяча науки та техніки України, професора Л. О. Громова та професора В. О. Крауза – докторську дисертацію.

З 1993 року – професор кафедри фармакології, а з 1996 року – завідувач Центральної науково-дослідної лабораторії Дніпропетровської державної медичної академії. З 1 вересня 2011 року Центральну науково-дослідну лабораторію було реорганізовано в Науково-дослідний інститут медико-біологічних проблем ДЗ «ДМА», де Олексій Леонідович працює й сьогодні на посаді директора.

Під впливом ідей професора Владислава Олексійовича Крауза, який належить до всесвітньо відомої школи академіка АМН СРСР С. В. Анічкова, сфера наукових інтересів Олексія Леонідовича лежить в області вивчення механізмів функціонування інтегративних функцій мозку, у першу чергу, пам'яті та способів фармакологічного управління ними за умов патологічних розладів.

У ході проведення досліджень під керівництвом професора О. Л. Дроздова в НДІ «МБП» виконано 11 держбюджетних науково-дослідних робіт, 1 фрагмент Української державної науково-технічної програми, 2 науково-дослідні роботи за державним замовленням.

За підсумками науково-дослідних робіт Олексієм Леонідовичем опубліковано 366 робіт, у тому числі 3 підручники з грифом Міністерства освіти і науки України для студентів вищих навчальних медичних закладів: «Фармацевтическая технология экстемпоральных лекарственных средств» (2014 р.), «Биофармация» (2015 р.), «Фармацевтичес-

кая аромология» (2015 р.), 7 монографій «Память, синапс, энергообмен» (1997 р.), «Ренальные эффекты производных вазопрессина» (2002 р.), «Пептиды вазопрессинового ряда и поведение» (2009 р.), «Фармакотерапия экспериментального психоза» (2010 р.), «Лимфотропная терапия хронического одонтогенного остеомиелита» (2013 р.), «Лимфотропная терапия хронического одонтогенного остеомиелита» (Німеччина, 2014 р.), «Мнестические эффекты пептидов вазопрессинового ряда» (2015 р.), 44 науково-методичні посібники, у тому числі «Анатомія пам'яті. Атлас схем і рисунків провідних шляхів і структур нервової системи, що беруть участь у процесах пам'яті», який вийшов 2 виданнями, 77 патентів і авторських свідоцтв.

До 100 річчя Державного закладу «Дніпропетровська медична академія» НДІ «МБП» опубліковано 2 видання «Збірники запатентованих робіт ЦНДЛ» та «Збірники запатентованих робіт НДІ медико-біологічних проблем» (2016 р.).

За роки роботи в ЦНДЛ та Науково-дослідному інституті медико-біологічних проблем ДЗ «ДМА МОЗ України» професором О. Л. Дроздовим створений сталий колектив, зміцнена матеріально-технічна база лабораторії. Були придбані вертикальний спектрофотометр «Humarider» (Німеччина), пристрій для капілярного електрофорузу «Капель-103 РТ», різні набори обладнання для проведення контрольно-аналітичних досліджень, рідинний хроматограф з мас-спектрометричною детекцією LCMS 2010 EV (фірма «Shimadzu», Японія). Використання цих комп'ютеризованих комплексів дозволяє визначити вміст практично будь-якої хімічної речовини в модельних розчинах, лікарських формах і біологічних об'єктах.

Упровадження в наукову практику сучасних аналітичних методів дозволило почати з 2002 року не тільки розробку нових способів вимірювання концентрації речовин, але й проводити їхню стандартизацію та метрологічну атестацію на регіональному та державному рівнях. Натепер розроблено метрологічну атестацію методик

визначення лікарських засобів (наприклад, еуфілін) і речовин (а саме, холестерину).

Під керівництвом професора О. Л. Дроздова з метою запровадження до практичного використання лецитину соянишника різним українським виробникам було надано допомогу в розробці технічних умов виробництва: ТУУ 02070758.001-99 «Лецитин», ТУУ 15.7-03598943-014:2007 «Добавка кормова – лецитин», ТУУ 15.4-02128514-021:2008 «Фосфатидилхолін» (l- α -лецитин) з фосфатидного концентрату 50 % розчин), ТУУ 21.1-38873237-001:2013 «Лецитин», ТУУ 10.4-38873237-002:2013 «Олія концентратів фосфатидів».

Інститут завдяки роботі Олексія Леонідовича має партнерські та договірні відносини з національними науковими дослідними центрами, комерційними організаціями, освітніми установами, серед яких Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет, Інститут харчової біотехнології та генетики НАН України, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Запорізький державний медичний університет, Український державний хіміко-технологічний університет та Херсонський національний технічний університет.

У 2001–2016 роках було впроваджено в практику науково-дослідних робіт понад 83 нових методів досліджень у різних галузях медико-біологічних наук, серед них імуноферментне визначення гормонів, нервовоспецифічних білків (NCAM, GFAP та S-100), спектрофотометричне визначення активності катепсинів В, L та Н, спектрофлюорометричне – концентрації адреналіну і норадреналіну, дофаміну та серотоніну, електрофоретичне – йонів Na^+ , K^+ , лікарських засобів рибоксину, еуфіліну та теофіліну, аргінін-вазопрессину та його аналогів – пептидів з переважно нейротропною дією, оцінку якості лікарських настоянок валеріани та глоду, хроматографічне – аніонів (хлоридів, сульфатів, нітратів та ін.), мас-спектрометричні вимірювання концентрації катехоламінів у структурах

головного мозку експериментальних тварин та деяких лікарських засобів, наприклад, аугментину та ін.

Під керівництвом професора О. Л. Дроздова виконано 5 кандидатських дисертацій (С. І. Хмель, В. В. Воробйов, О. С. Кошелєв, Г. Г. Зубковська, А. М. Кушнір) та 1 фрагмент докторської (М. П. Комський) дисертації.

Нині в науково-дослідному інституті «Медико-біологічних проблем» виконується 2 кандидатські (О. Б. Харапона, І. С. Свіргун) дисертації, закінчують виконання кандидатських дисертацій Ал Нукарі Абдулкарим і Альнасер Ейяд, проходить навчання в НДІ «МПБ» аспірант Мохамед Адаб.

Олексія Леонідовича в 1996 році обрано член-кореспондентом Української академії наук національного прогресу, надалі, у 2004 році – дійсним членом (академіком) Української академії наук.

У 2002 році було отримано диплом (№ 190) на наукове відкриття «Закономерность экспрессии нейроспецифических белков в структурах головного мозга животных при формировании энграмм памяти», у розробці якого брали участь 5 співробітників ЦНДЛ.

У 2007 році отримано диплом (№ 337) на наукове відкриття «Закономерность изменения активности катепсинов В, L, Н в структурах головного мозга животных при формировании энграмм памяти», у розробці теоретичної частини якого під керівництвом професора О. Л. Дроздова брали участь 4 співробітники лабораторії.

Професор О. Л. Дроздов у 1989 році нагороджений бронзовою медаллю ВДНГ СРСР, а в 1991–1995 роках трьома дипломами першого ступеня та 4 дипломами пошани ВДНГ УРСР (а далі – Центру виставок та експозицій України).

У 2002 році О. Л. Дроздов нагороджений пам'ятною медаллю РАЕН «Автору научного открытия» імені П. Л. Капиці (№ 146), а в 2007 р. – срібною медаллю РАЕН «За развитие медицины и здравоохранения» імені І. П. Павлова (№ 385).

За роки наукової діяльності нагороджений нагрудними знаками «Автор» та «Творець» Міністерства освіти і науки України, нагрудним знаком «Білого орла» Європейської академії природознавців (м. Ганновер, Німеччина). У 2006 році професора О. Л. Дроздова нагороджено нагрудним знаком «За заслуги» Державного комітету України з питань технічного регулювання та споживчої політики.

Колеги, учні, фармакологи України щиро вітають Вас, шановний Олексіє Леонідовичу, з ювілеєм! Бажаємо творчого довголіття, нових наукових здобутків, миру, любові та міцного здоров'я.

*ВГО «Асоціація фармакологів України»,
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,
Науково-дослідний інститут «Медико-біологічних проблем»
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

Друге інформаційне повідомлення

**V НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ІЗД
ФАРМАКОЛОГІВ УКРАЇНИ****18–20 жовтня 2017 року****м. Запоріжжя****Організатори З'їзду**

Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фармакологів України»
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»
Запорізький державний медичний університет
Державне підприємство «Державний експертний центр МОЗ України»

Інформаційна підтримка – Міжнародна спілка фундаментальної та клінічної фармакології (IUPHAR)

До участі в програмі З'їзду, об'єднаний важливою проблемою «Фармакологія та раціональна фармакотерапія», запрошуються науковці, клініцисти, практичні лікарі, виробники препаратів і фахівці регуляторних органів у галузі створення та обігу лікарських засобів.

Орієнтовна Програма З'їзду

18 жовтня 2017 року – реєстрація делегатів, учасників і спонсорів

19 жовтня 2017 року – відкриття V Національного з'їзду фармакологів України, пленарні засідання та лекції

20 жовтня 2017 року – секційні засідання, симпозіуми, круглі столи, звітно-виборне засідання ВГО «Асоціація фармакологів України»

Делегати V Національного з'їзду фармакологів України обираються регіональними осередками ВГО «Асоціація фармакологів України» до 1 червня 2017 року.

Організаційний внесок для делегата становить 500 грн.

Колеги, які не є делегатами з'їзду, беруть участь у його роботі за умови сплати організаційного внеску для учасника, що становить 900 грн.

Організаційний внесок для аспіранта або докторанта віком до 35 років становить 500 грн (за умови підтвердження статусу).

Організаційний внесок передбачає

- участь у всіх засіданнях і заходах наукової програми;
- отримання інформаційних, наукових і робочих матеріалів з'їзду;
- одержання сертифіката делегата/учасника з'їзду;
- участь у робочих фуршетах;
- участь в екскурсійній програмі;
- транспортні послуги

Організаційний внесок не передбачає оплати за проживання, але всі бажані будуть розміщені відповідно до заявок, що зроблені у «Реєстраційній формі делегата/учасника». Заповнену **Реєстраційну форму необхідно надіслати** електронною поштою (як прикріплений файл) на адресу anna_shayakhmetova@yahoo.com до **1 червня 2017 року**.

Публікація матеріалів

Матеріали наукової програми V Національного з'їзду фармакологів України будуть опубліковані в спеціальному збірнику.

Матеріали-повідомлення (одна повна або дві повні сторінки) мають бути викладені українською, російською або англійською мовою. Матеріали надаються на паперовому носії (білому аркуші форматом А4, у паперового та електронного варіантів рукопису мають бути наступні береги: лівий – 3,5 см, правий – 1,5 см, верхній та нижній – по 2,5 см через 1,5 інтервалу в форматі текстового редактора MS WORD for Windows, формат файлу – *.doc, без ручних перенесень, шрифтом Times New Roman 14 пт, з інтервалом 1,5 та в електронному вигляді з ідентичним текстом статті у форматі текстового редактора MS WORD for Windows). Прохання дотримуватися наведеної структури:

- індекс УДК у верхньому лівому куті листа;
- прізвище та ініціали автора/ів (по центру). Назва організації, де працює автор, із зазначенням міста. Якщо авторів декілька, і вони працюють у різних установах, необхідно арабськими цифрами зробити цифровий надрядковий знак, що відповідає установі, де працює кожний з авторів. Назва установи з відповідним цифровим позначенням має бути вказана в нижньому колонтитулі;
- назва повідомлення – великими жирними літерами (по центру). Назва повідомлення має бути лаконічною та інформативною, подається без використання вузькоспеціалізованих скорочень, крапка в кінці назви не ставиться;
- ключові слова (до 10 слів).

Усі матеріали подаються в 2 примірниках і супроводжуються листом від організації, де виконано цю роботу; експертним висновком про можливість публікації (тільки для вітчизняних авторів); відомостями про авторів із зазначенням контактної особи, наукового ступеня, звання, місця роботи, контактного телефону, поштової та електронної адреси та копією квитанції про оплату публікації матеріалів (або участь у з'їзді). На останній сторінці одного з примірників мають бути власноручні підписи всіх авторів.

Авторський текстовий матеріал (2 примірники разом з супровідними документами) надається особисто або надсилається на поштову адресу: 03057, м. Київ, вул. Ежена Потье, 14, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», Мисливець С. О. (обов'язково вказувати «Тези»).

Електронний варіант необхідно надавати на USB-накопичувачі (тільки за особистої подачі) або електронною поштою як прикріплені файли. Адреса електронної пошти: misliviets@inbox.ru (обов'язково вказувати у темі повідомлення «Тези»). Тел.: +38 (0 44) 456-42-56, (044) 456-40-22

Матеріали тез доповідей **приймаються до 1 липня 2017 року.**

Сплата за публікацію однієї сторінки матеріалів становить 100 грн. Особи, які сплатили організаційний внесок делегата/учасника з'їзду звільняються від оплати за публікацію матеріалів.

До уваги делегатів та учасників!

Банківські реквізити для оплати:

р/р 26004151867, МФО 380805

код ЄДРПОУ 31283190

Одержувач:

ПП «Візит-Сервіс» (технічний організатор V Національного з'їзду фармакологів України)

Тел. +38 (044) 364-57-85/86,

тел./ф. +38 (044) 364-57-71

Призначення платежу:

організаційний внесок делегата/учасника (вказати необхідне) за участь у V Національному з'їзді фармакологів України; сплата за публікацію тез доповідей.

Інформація та пропозиції для спонсорів:

- розміщення рекламної інформації на банерах та у виданнях V Національного з'їзду фармакологів України;
- розповсюдження рекламної продукції фірми разом з інформаційними та робочими матеріалами З'їзду;
- розміщення виставкового стенда;
- можливість проведення сателітних симпозиумів, круглих столів та освітніх заходів з актуальних питань діяльності фірми;
- участь у всіх заходах та отримання матеріалів З'їзду.

ОРГКОМІТЕТ V НАЦІОНАЛЬНОГО З'ЇЗДУ ФАРМАКОЛОГІВ УКРАЇНИ

Відповідальні секретарі оргкомітету:

Павлов Сергій Васильович, д-р біол. наук

Запорізький державний медичний університет;

Тел. (097) 7970884; zsmu.smu@yandex.ua

Шаяхметова Ганна Михайлівна, канд. біол. наук

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

Тел. (067) 9494530; anna_shayakhmetova@yahoo.com

**РЕЄСТРАЦІЙНА КАРТКА ДЕЛЕГАТА/УЧАСНИКА
V НАЦІОНАЛЬНОГО ЗІЗДУ ФАРМАКОЛОГІВ УКРАЇНИ**

Прізвище, ім'я та по батькові делегата (учасника) _____

Посада, вчене звання, науковий ступінь _____

Назва та адреса організації _____

Поштовий індекс та адреса (для листування) _____

Службовий телефон (з кодом міста) _____

Мобільний (домашній) телефон _____

Факс _____

E-mail _____

Чи необхідно місце у готелі

☐ Так

☐ Ні

Якщо потрібно, вкажіть категорію номера

☐ VIP

☐ Бізнес-клас

☐ Економ-клас

Дата заїзду/час заїзду/вид транспорту _____

Чи потрібна зустріч/трансфер до місця проживання

- ☐ Так
☐ Ні

Вказати дату/час/місце зустрічі _____

Форма участі в З'їзді

- ☐ Делегат З'їзду
☐ Учасник З'їзду
☐ Спонсор

Маю намір

- ☐ Виступити з доповіддю на пленарному засіданні (до 15 хвилин)
☐ Виступити з усною доповіддю на секційному засіданні
☐ Прочитати лекцію
☐ Виступити з постерною доповіддю
☐ Взяти участь як слухач
☐ Тільки опублікувати тези

Необхідне технічне забезпечення

- ☐ Мультимедійний проектор
☐ Інше _____

Участь в екскурсійній програмі

- ☐ Планую участь
☐ Визначуся в день реєстрації
☐ Не планую участь

Участь в організованій фотосесії

- ☐ Хочу взяти участь
☐ Не хочу брати участь

До уваги делегатів/учасників З'їзду!

Заповнену Реєстраційну форму необхідно надіслати електронною поштою (як прикріплений файл) на адресу anna_shayakhmetova@yahoo.com до **1 червня 2017 р.** (обов'язково вказувати в темі повідомлення «Форма»).

Правила для авторів

1. У журналі «Фармакологія та лікарська токсикологія»/ «Pharmacology and drug toxicology») публікуються оглядові та оригінальні наукові статті, що стосуються:

- досліджень фармако- та токсикодинаміки лікарських засобів;
- пошуку та розробки нових потенційних лікарських засобів, вивчення механізмів їхньої дії, фармакологічних та токсичних властивостей;
- пошуку нових шляхів фармакологічної корекції патологічних станів, експериментального обґрунтування схем та методів фармакотерапії поширених захворювань;
- взаємодії між ліками;
- побічних ефектів при застосуванні ліків;
- питань фармацевтики, фармацевтичного ринку, фармакоекономіки.

Журнал «Фармакологія та лікарська токсикологія» включено до переліку журналів, публікації в яких зараховуються при захисті дисертацій у галузі медичних, біологічних та фармацевтичних наук.

2. Не приймаються до розгляду матеріали, що стосуються діагностики захворювань та немедикаментозних методів лікування.

3. Журнал публікує наступні типи статей:

- оригінальні наукові статті за результатами проведених досліджень;
- короткі інформаційні повідомлення;
- проблемні та оглядові статті.

4. Мова статей: українська, російська або англійська.

5. Основні вимоги до оригінальних статей:

- новизна та обґрунтованість фактичного матеріалу;
- оформлення рукопису відповідно до вимог журналу.

6. Дотримання принципів біоетики:

дослідження, яким присвячено статтю, мають бути проведені відповідно до Етичного Кодексу Всесвітньої Медичної асоціації (Хельсинська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей, або відповідно до Закону України від 21.02.2006 № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких або інших наукових цілей від 18.03.1986 або Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах. Це має бути зазначено у відповідному розділі статті (Матеріали та методи).

7. Текст оригінальної статті має бути побудований за наступною схемою:

- індекс УДК у верхньому лівому куті листа (відповідно до всіх ключових слів);
- прізвище та ініціали автора/ів (по центру). Назва організації, де працює автор, із зазначенням міста. Якщо авторів декілька, і вони працюють у різних установах, необхідно арабськими цифрами зробити цифровий надрядковий знак, що відповідає установі, де працює кожний з авторів. Назва установи, з відповідним цифровим позначенням, має бути вказана в нижньому колонтитулі;
- назва статті – великими жирними літерами (по центру). Назва статті має бути лаконічною та інформативною, подається без використання вузькоспеціалізованих скорочень, крапка в кінці назви не ставиться;
- ключові слова (до 10 слів);

Вступна частина:

- постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

- аналіз досліджень, які присвячені розв’язанню даної проблеми й на які спи-рається автор;
- виділення невирішених частин загальної проблеми, яким присвячується озна-чена стаття, та
- формулювання цілей (мети) роботи (постановка завдання);

Матеріали та методи:

– наводяться описи методів, реактивів та умов проведення дослідів. Обов’язково наводяться вид та кількість тварин, а також використані в досліді методи зне-болення та евтаназії, твердження щодо схвалення досліджень комісією з біоетики в разі проведення досліджень із залученням людини або тварин. Обов’язково мають бути зазначені методи статистичної обробки результатів та програма, за допомогою якої було зроблено статистичний аналіз;

Результати та їх обговорення:

- виклад основного матеріалу дослідження з аналізом отриманих наукових результатів;

Висновки:

- висновки даного дослідження та перспективи подальших розробок у даному напрямі;

Список літературних посилань:

– подається на окремих аркушах та включає всі роботи, що згадуються в тексті, у порядку їхнього цитування на мові оригіналу (згідно з ДСТУ 8302:2015 «Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання»). Спи-сок літературних посилань до статті складається в послідовній нумерації та має містити джерела за останні п’ять років. При посиланні на журнальні статті наводять прізвище та ініціали авторів, назву роботи, назву журналу, рік, том, номер, сторінки; при посиланні на монографії – місто, видавництво, рік видан-ня, кількість сторінок. Якщо у джерела більше 4 авторів, вказують 3 перших і далі «та ін.». Посилання на неопубліковані роботи не допускається. Посилання на бібліографічні джерела в тексті статті наводять у квадратних дужках;

Реферат (резюме):

- реферат (резюме) статті українською, російською та англійською мовами з назвою роботи, прізвищем та ініціалами автора/-ів, тексту, у якому має бути відображено мету, методи (тільки називаються) та результати дослідження (стисло), а також основні висновки та рекомендації. Зазначені розділи необхідно відокремити абзацами. Завершується реферат ключовими словами відповідною мовою. Реферат та ключові слова обов’язково подаються україн-ською, російською та англійською мовами та мають бути ідентичними. Реко-мендований середній об’єм тексту реферату – до 300 слів.

При написанні реферату англійською мовою доцільно користуватися послуга-ми кваліфікованих перекладачів з подальшим науковим редагуванням тексту автором/-ами.

Російськомовним авторам достатньо надати резюме російською та англійською мовами. Переклад на українську здійснюватиметься редакцією.

Англомовним авторам достатньо надати резюме англійською мовою. Переклад на українську та російську мови здійснюватиметься редакцією.

8. Стаття має бути підписаною авторами та супроводжуватись:

- листом від організації, де виконано цю роботу;
- експертним висновком про можливість публікації (тільки для вітчизняних авторів);
- відомостями про авторів із зазначенням контактної особи, наукового ступеня, звання, місця роботи, контактного телефону, поштової та електронної адреси.

9. Матеріали статті мають бути викладені українською, російською або англій-ською мовою. Матеріали надаються на паперовому носії (білому аркуші форматом А 4 через 1,5 інтервалу в форматі текстового редактора MS WORD for Windows, формат файлу – *.doc, без ручних перенесень, шрифтом Times New Roman 14 пт,

з інтервалом 1,5 та в електронному вигляді з ідентичним текстом статті у форматі текстового редактора MS WORD for Windows).

10. Обсяг матеріалів оригінальних досліджень має становити 6–12 сторінок, оглядів – 12–20 сторінок, включаючи ілюстрації, таблиці та список літератури. У паперового та електронного варіантів рукопису мають бути наступні береги: лівий – 3,5 см, правий – 1,5 см, верхній та нижній – по 2,5 см.

У сторінок рукопису має бути наскрізна нумерація, у тому числі з таблицями, рисунками, переліком літературних посилань, рефератами.

11. Таблиці, рисунки та підписи до них необхідно розміщувати у порядку їхнього згадування в тексті. Назви таблиць та рисунків мають бути лаконічними та інформативними, без скорочень та абревіатур. Заголовки окремих граф мають відповідати їхньому змісту. На всі рисунки й таблиці в тексті необхідно робити посилання.

Усі рисунки та фотографії мають бути чіткими й контрастними і додаватися в електронному вигляді у форматі .tif або .jpg. У підписах до мікрофотографій, що ілюструють результати патоморфологічних досліджень, необхідно вказувати ступінь збільшення і метод фарбування.

12. Позначки різних мір, одиниці фізичних величин, результати клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (СИ), медичні терміни – згідно з Міжнародною анатомічною та Міжнародною гістологічною номенклатурами, назви захворювань – за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду. Назви фірм-виробників лікарських препаратів та реактивів, використаних у досліджах, треба подавати в оригінальній транскрипції. Латинські назви роду та виду мікроорганізмів необхідно виділяти курсивом.

Скорочення в тексті слів, імен, термінів (крім загальновідомих) не допускається. Абревіатури розшифровуються після першого згадування і залишаються незмінними протягом усього тексту.

13. Відповідальність за вірогідність та оригінальність наданих матеріалів (результатів досліджень, фактів, цитат, прізвищ, імен тощо) покладається на авторів.

Надсилати до редакції роботи, що опубліковані в інших виданнях або направлені до друку в інші редакції, не допускається.

14. Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам. Текст статті має бути старанно вивіренним. Коректура авторам не висилається. Відхилені рукописи не повертаються.

15. Матеріали статей рецензуються. Редакція залишає за собою право на редагування та скорочення одержаних матеріалів, публікацію їх у вигляді коротких повідомлень.

16. Журнал реферується Українським Реферативним журналом. Опубліковані матеріали зберігаються в базі даних «Україніка наукова» та відкриті до ON-лайнного доступу на WEB-сайті журналу: pharmtox-j.org.ua

17. Авторський текстовий матеріал (2 примірники статті разом з супровідними документами) надається особисто або надсилається на поштову адресу редакції: 03057, м. Київ, вул. Ежена Потье, 14, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», редакція журналу «Фармакологія та лікарська токсикологія». На останній сторінці одного з примірників мають бути власноручні підписи всіх авторів (цим підтверджується їхня згода на друкування статті та використання персональних даних).

Електронний варіант статті можна надавати на компакт-диску, на USB-накопичувачі (тільки за особистої подачі) або надсилати електронною поштою як прикріплені файли. Адреса електронної пошти: misliviets@inbox.ru.

СОДЕРЖАНИЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ

<i>Волощук Н. И., Редер А. С., Головенко Н. Я., Таран И. В., Пашинская О. С. Фармакологический анализ нейрхимических антиноцицептивных механизмов действия пропоксаземапа</i>	3
---	---

В НАУЧНЫХ ЛАБОРАТОРИЯХ

<i>Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г., Студент В. Е., Погребенник Я. Я., Юркевич Б. Е. Оценка эффективности лечения экспериментального ревматоидного артрита ибупрофеном и его комбинацией с винборомом по данным конусно-лучевой компьютерной томографии и цифровой рентгенографии задних конечностей крыс</i>	12
<i>Гринь И. В., Звягинцева Т. В., Гринь В. В. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на содержание метаболитов оксида азота при экспериментальном термическом ожоге</i>	25
<i>Добреля Н. В., Гула Н. С., Тишкин С. М., Хромов А. С. Гемодинамические эффекты липосомальных препаратов при изоволюмическом восполнении острой массивной кровопотери</i>	31
<i>Жилук В. И., Мамчур В. И., Левых А. Э., Сапсай И. В. Экспериментальное исследование местно-раздражающих свойств раствора морфолиниевой соли тиазотной кислоты при внутривенном и внутримышечном введении</i>	42
<i>Харченко О. И., Костюк А. С., Кизуб И. В., Савчук А. М., Остапченко Л. И. Изменение содержания иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови крыс при длительном введении этанола</i>	49
<i>Кучеренко Л. И., Беленичев И. Ф., Мазур И. А., Хромылева О. В. Исследование кардио- и эндотелиопротекторного действия нового комбинированного лекарственного препарата на основе L-аргинина и тиотриазолина</i>	54
<i>Тозюк Е. Ю., Степанюк Г. И., Король А. П., Кривовяз Е. В. Влияние натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетата на гистоструктуру надпочечников крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса</i>	61
<i>Шарифов Х. Ш., Зайченко А. В., Мищенко О. Я., Файзуллин А. В. Влияние экстракта листьев персика обыкновенного на состояние центральной нервной системы крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса</i>	67

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

<i>Дроговоз С. М., Штрыголь С. Ю., Кононенко А. В. Зупанец М. В. Фармакологическое обоснование карбокситерапии (CO₂-терапии)</i>	73
---	----

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

<i>Карбовский В. Л., Шевчук И. А., Куркина О. В., Маковская Т. Е. Экспериментальное исследование подострой токсичности препарата «Гексия»</i>	79
---	----

РЕЦЕНЗИИ

Косуба Р. Б., Волошин А. И. Рецензия на учебник «Хронофармакология для
врача, провизора и студента» авторов С. М. Дроговоз, С. Ю. Штриголь,
С. И. Рапопорт [и др.], под редакцией профессора С. М. Дроговоз 87

ЛИЧНОСТИ

К юбилею Николая Антоновича Мохорта	90
К юбилею Анатолия Ивановича Соловьева	92
К юбилею Алексея Леонидовича Дроздова.....	95

ИНФОРМАЦИЯ

V Национальный съезд фармакологов Украины. Второе информационное сообщение	98
---	----

CONTENT

CONTEMPORARY ASPECTS OF NEUROPHARMACOLOGY

<i>Voloshchuk N. I., Reder A. S., Golovenko M. Y., Taran I. V., Pashinska O. S.</i> Pharmacological analysis of neurochemical antinociceptive mechanisms of propoxazepam action	3
---	---

IN SCIENTIFIC LABORATORIES

<i>Hladkykh F. V., Stepaniuk N. H., Student V. O., Pogrebennyk Ya. Ya., Yurkevych B. E.</i> Evaluation of the efficacy of treatment of experimental rheumatoid arthritis with ibuprofen and its combination with vinboron according to Cone-beam computed tomography and digital radiography of the hind limbs of rats	12
<i>Grin I. V., Zvyagintseva T. V., Grin V. V.</i> Influence of Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles on the nitric oxide metabolites in the focus of thermal burn ..	25
<i>Dobrylya N. V., Hula N. S., Tishkin S. M., Khromov O. S.</i> Hemodynamic Effects of the Liposomal drugs in Isovolumically Replenishment Acute Massive Hemorrhage	31
<i>Zhyliuk V. I., Mamchur V. I., Lievykh A. E., Sapsay I. V.</i> Experimental study of local tolerance of tiazotic acid morfoline salt solution after intravenous and intramuscular administration	42
<i>Kharchenko O. I., Kostyuk O. S., Kizub I. V., Savchuk O. M., Ostapchenko L. I.</i> The changes in the level of G class immunoglobulins in serum of rats under long-term ethanol administration.....	49
<i>Kucherenko L. I., Belenichev I. F., Mazur I. A., Khromyleva O. V.</i> Study of cardio-effects and endothelioprotective effects of a new combined drug based on L-arginine and thiotriazoline	54
<i>Stepanyuk G. I., Toziuk O. Yu., Korol A. P., Kryvoviaz O. V.</i> Effect of sodium 2-(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate on histological structure of the rats adrenals under chronic immobilization stress.....	61
<i>Sharifov Ch. Sh., Zaychenko A. V., Mishchenko O. Ya., Faizullin A. V.</i> Effect of extract of peach ordinary leaves on the central nervous system state of rats in conditions of chronic immobilization stress.....	67

CLINICAL PHARMACOLOGY

<i>Drogovoz S. M., Schtrygol' S. Yu., Kononenko A. V., Zupanets M. V.</i> Pharmacological substantiation of carboxytherapy (CO ₂ -therapy).....	73
---	----

CURRENT ISSUES OF DRUG TOXICOLOGY

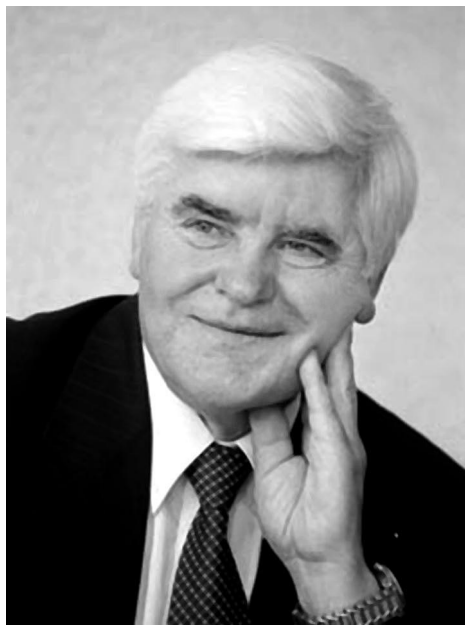
<i>Karbovskyy V. L., Shevchuk I. A., Kurkina O. V., Makovska T. Ye.</i> Experimental study of subacute toxicity of the drug «Hexia»	79
---	----

RECENSIONS	87
-------------------------	----

PERSONALITY	90
--------------------------	----

INFORMATION	98
--------------------------	----

До ювілею Миколи Антоновича Мохорта



6 лютого 2017 року виповнилося 80 років з дня народження Миколи Антоновича Мохорта – заслуженого діяча науки і техніки України (2013 р.), доктора медичних наук (з 1973 р.), професора (з 1981 р.), завідувача відділу фармакології серцево-судинних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України».

Професор Микола Антонович Мохорт є одним з провідних вчених в області фармакології та токсикології. У цих напрямках професором М. А. Мохортом проводяться глибокі дослідження з вивчення механізмів дії, залежностей структура–дія в ряду протизапальних, гепатопротекторних, вітамінних препаратів, антагоністів кальцію – похідних 1,4-дигідропіридину та активаторів K^+ -каналів, а також з пошуку шляхів зниження токсичності та оптимізації застосування лікарських засобів у клінічній практиці.

Під його керівництвом та за безпосередньої участі створені, вивчені та впроваджені в практику охорони здоров'я нові лікарські препарати, а

саме: мефенамінова кислота, мазь мефенат, гель мірамістин, піримідант, антраль, вітам, есмін, корвітин, анальвіт, тіодарон, гірчичники активовані. Обґрунтовані шляхи зниження токсичності та оптимізації застосування нових та відомих генеричних препаратів шляхом синтезу координаційних сполук та «посадки» їх на носії-цеоліти. Упровадження в клінічну практику нових інноваційних препаратів та лікарських форм дало можливість значною мірою підвищити ефективність лікування, зменшити частоту виникнення побічних реакцій та скоротити терміни лікування.

Результати наукових досліджень з фармакології та токсикології узагальнені та викладені в численних наукових статтях, у тому числі проблемного характеру, та 6 монографіях, серед яких: «Нестероидные противовоспалительные средства» (1975 р.), «Фармакотерапия заболеваний слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта» (1991 р.), «Фармакологическое воздействие на чувствительные нервные

окончания» (1991 р.), «Теория и практика местного лечения гнойных ран» (1995 р.), «Фармакодинамика и пути поиска кардиотонических лекарственных средств» (1999 р.), «Биофлавоноиды как органопротекторы» (2012 р.). Професор М. А. Мохорт є співавтором методичних рекомендацій з експериментального та клінічного вивчення гіпотензивних засобів (1996 р.), антиангінальних (1996 р.), антиаритмічних засобів (1995 р.), кардіотонічних засобів (1995 р.), затверджених і опублікованих Фармакологічним комітетом МОЗ України.

Професор М. А. Мохорт є одним з провідних спеціалістів в області військової токсикології та токсикології лікарських засобів. Під його керівництвом проводилися фундаментальні та прикладні дослідження з всебічного вивчення токсикодинаміки та механізмів дії токсичних сполук різного типу дії.

М. А. Мохорт є автором понад 345 наукових праць з питань фармакології та токсикології, у тому числі 9 монографій, 3 з яких – спецмонографії, автор понад 20 методичних рекомендацій та багатьох Інструкцій з клінічного та доклінічного вивчення та медичного застосування нових лікарських засобів та антидотів; співавтор впроваджених в практику охорони здоров'я 3 антидотів проти отруйних речовин та 10 нових лікарських препаратів.

Має понад 90 авторських свідоцтв та патентів на винаходи, 10 зарубіжних патентів (США, Франція, ФРН, Великобританія, Швейцарія, Швеція, Японія) на лікарські засоби. Створив власну наукову школу: підготував 7 докторів та 33 кандидатів наук.

М. А. Мохорт нагороджений Орденom Трудового Червоного Прапора (1981 р.) та Почесною Грамотою Президії Верховної Ради Української РСР (1984 р.), трьома Почесними Грамотами МОЗ України, Дипломами та Почесними Грамотами Президії Академії медичних наук України.

Професор М. А. Мохорт веде активну науково-організаційну роботу: член проблемних комісій МОЗ та НАМН України «Фармакологія та клінічна фармакологія», «Токсикологія», експерт Державного експертного центру МОЗ України, член спецрад із захисту докторських і кандидатських дисертацій, редакційної ради декількох наукових видань та часописів.

Колеги, учні, фармакологи України щиро вітають Вас, шановний Миколо Антоновичу, з ювілеєм! Бажаємо міцного здоров'я, невичерпної енергії, натхнення, оптимізму і нових наукових здобутків.

*ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,
ВГО «Асоціація фармакологів
України»*

До ювілею Анатолія Івановича Соловйова



3 грудня 2016 року виповнилося 70 років від дня народження Анатолія Івановича Соловйова – завідуючого відділом експериментальної терапії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», доктора медичних наук, професора, двічі лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки.

Ювілей – це прекрасна нагода оцінити пройдений шлях. А професійний шлях Анатолія Івановича розпочався з навчання в Оренбурзькому державному медичному інституті, роботи асистентом кафедри нормальної фізіології в тому самому інституті, а з 1978 року після захисту кандидатської дисертації «Механізми регуляції кровотоку в скелетних м'язах при артеріальній і венозній оклюзії» продовжився в Києві в Інституті фізіології імені О. О. Богомольця НАН України у відділі фізіології кровообігу, де Анатолій Іванович працював на різних посадах – від молодшого до провідного наукового співробітника та заступника завідуючого відділом до 1993 року. Це були роки становлення як вченого, визначення сфери наукових інтересів, сповнені творчості та спілкування з видатними особистостями вітчизняної та світової науки – академіками О. О. Кришталем, П. Г. Костюком, професорами Г. П. Конрадів, В. М. Хаютиним, М. І. Гуревичем, С. А. Берштейном, Р. Hellstrand, D. Brown, B. Folkow, J. Ward, R. Moreland, R. Gryglewski,

лауреатом Нобелівської премії R. Furchgott та ін.

У 1988 році А. І. Соловйов захистив докторську дисертацію «Механізми регуляції тону судинних гладеньких м'язів при змінах їх оксигенації». У 1993–2008 роках Анатолій Іванович працював в Інституті фармакології та токсикології НАМН України на посаді головного наукового співробітника: складний та важливий час реалізації набутого досвіду та втілення амбітних наукових ідей, роки плідної співпраці з тодішнім директором Інституту та керівником відділу – академіком АМН України Олександром Вікторовичем Стефановим. З 2008 року й по цей час професор А. І. Соловйов очолює відділ експериментальної терапії. У 1996 році за цикл наукових праць «Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця» була присуджена Державна премія України в галузі науки і техніки, у 2003 році за цикл наукових праць «Дослідження фундаментальних механізмів дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань» була присуджена друга Державна премія України в галузі науки і техніки. У 2004 році було присвоєно вчене звання професора зі спеціальності «Фармакологія».

Наукові інтереси професора А. І. Соловйова спрямовані на вивчення моле-

кулярних та клітинних механізмів регуляції судинного тону́су за екстремальних умов та викликаних дією біологічно-активних речовин. У цій галузі А. І. Соловйовим виконані пріоритетні дослідження, що стали теоретичним підґрунтям для створення принципово нових лікарських препаратів. Сьогодні Анатолій Іванович найбільшу увагу приділяє створенню інноваційних підходів до лікування артеріальної гіпертензії, зокрема, використанню siRNA-індукованого сайленсінгу генів та стовбурових клітин.

Під керівництвом А. І. Соловйова були впроваджені наступні теоретико-експериментальні розробки світового рівня: 1) встановлення ролі ендотелію та біологічно-активних речовин ендотеліального походження в регуляції тону́су судин – Державні премії України 1996 р. та 2003 р.; 2) встановлення принципово нового механізму регуляції судинного тону́су, що не пов'язаний зі змінами внутрішньоклітинної концентрації іонізованого кальцію, а зумовлений змінами спорідненості (чутливості) міофіламентів до іонів кальцію. Можливе практичне застосування – створення принципово нового класу лікарських препаратів, що мають здатність впливати на тонус судин та скоротливу активність міокарда без змін внутрішньоклітинної концентрації кальцію і внаслідок цього є більш ефективними та менш токсичними, так звані кальцієві сенситайзери та десенситайзери; 3) ідентифікація ендотеліального релаксуючого фактора – оксиду азоту – як найчутливішого компоненту ендотелій-залежного розслаблення гладеньких м'язів судин, що пошкоджується при артеріальній гіпертензії та впливі іонізуючої радіації. Можливе практичне застосування – створення ендотеліотропних антигіпертензивних препаратів; 4) ідентифікація в ендотеліальних та гладеньком'язових клітинах судин кальцій-залежних калієвих каналів великої провідності як основної мішені впливу іонізуючої радіації та причини розвитку судинних дисфункцій. Можливе практичне застосування – створення ендотеліотропних препаратів та вазоактивних лікарських засобів; 5) доведено здатність фосфоліпідних везикул (ліпосом) як «порожніх»,

так і заповнених антиоксидантом кверцетином ефективно відновлювати порушення судинного тону́су та скоротливості міокарда при гіпоксії, ішемії/реоксигенації та гіпертензивних станах різного генезу, включно з гіпертензією, що індукована іонізуючою радіацією; 6) встановлено, що фосфатидилхолінові ліпосоми мають здатність змінювати адренергічні реакції гладеньких м'язів судин, що необхідно враховувати при використанні ліпосомальних препаратів; 7) надані експериментальні докази ключової ролі ферменту протеїнкінази С у механізмі підвищення артеріального тиску при генетично детермінованій гіпертонії та гіпертензії, що індукована дією іонізуючої радіації. Можливе практичне застосування – створення принципово нового класу антигіпертензивних лікарських засобів; 8) розроблено новий метод siRNA-індукованого блокування експресії генів протеїнкінази С для корекції судинних дисфункцій при артеріальній гіпертензії за допомогою siRNA-індукованого сайленсінгу генів протеїнкінази С. Експериментально встановлено терапевтичну ефективність siRNA-індукованого блокування експресії генів протеїнкінази С при розвитку артеріальної гіпертензії; 9) надані експериментальні докази ключової ролі ферменту фосфатидилхолін-специфічної фосфоліпази С у механізмі розвитку легеневої гіпертензії; 10) розроблено новий метод дистанційного відкриття потенціал-залежних іонних каналів за допомогою плазмонних наночастинок золота. Можливе практичне застосування – створення принципово нового класу препаратів для лікування артеріальної та гіпоксичної легеневої гіпертензії.

А. І. Соловйов є автором понад 250 робіт з різних питань фізіології, біофізики та клітинної фармакології гладеньких м'язів судин та ендотелію, що опубліковані у вітчизняних та зарубіжних журналах, співавтором 6 монографій, у тому числі 3 англомовних, 8 винаходів і патентів, методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів. Він отримав низку пріоритетних експериментальних даних, що знайшли широке визнання в Україні та за кордоном, брав участь у

багатьох всеукраїнських і закордонних з'їздах та симпозиумах.

Професор А. І. Соловйов є членом міжнародних наукових спілок, у тому числі Британського та Американського фізіологічних товариств. Він неодноразово виступав з лекціями в різних університетах світу (Парижі, Кембриджі, Оксфорді, Кракові, Філадельфії, Бостоні, Лондоні та ін.). А. І. Соловйов проводив наукові дослідження у Франції, Великій Британії, Швеції та був керівником багатьох міжнародних наукових проєктів, а саме: 1) Biomimetics of NO-Chemistry: Mechanisms of NO-Release, Oxidative Fate of NO and Design a New Generation of NO Prodrugs and Inhibitors (CNRS, Toulouse, France, 1993–1995); 2) The Identification of O₂-Sensitive Membrane Ionic Channels in Neuronal and Vascular Smooth Muscle Cells: Fundamental basis to Design a New Generation of Antihypoxic Drugs (INTAS, UK/London, Lund/Sweden, 1995–1997); 3) Changes in Vasorelaxant Activity of Therapeutic Nitric Oxide Donors After Whole Body irradiation and its relevant to Chernobyl Disaster (Wellcome Trust, Glasgow, UK, 1999–2001); 4) Mechanisms of Vascular Contractile Dysfunction Induced by Ionizing Irradiation: Special Relation to Change in Myofilament Calcium Responsiveness (CRDF/NIH, USA, 2003–2004); 5) enhanced Vascular Contractility in Diabetes: the Role of Calcium Sensitization. Royal Society, Belfast University (UK, 2006–2007); 6) BK_{Ca} Channels and Endothelium-Dependent Vascular Responses Under Ionized Non-Fatal Whole-Body Irradiation: New Insight into Radiation-Induced Vascular Lesions. British Physiological Society Centres of Excellence Award Scheme (UK, 2007–2009).

Під керівництвом А. І. Соловйова створено нові експериментальні моделі патологічних станів, удосконалюються існуючі та розробляються нові методи проведення доклінічних випробувань лікарських засобів. Він зробив вагомий внесок у впровадження в Україні принципів належної лабораторної практики (GLP) та є одним із засновників та провідних експертів країни в цьому напрямі.

А. І. Соловйов – заступник голови спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», член спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при Інституті фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, протягом багатьох років був членом Науково-експертної ради Державного фармакологічного центру МОЗ України, членом редколегії журналів «Ліки» та «Вісник фармакології та фармації». Нині він є заступником головного редактора журналу «Фармакологія та лікарська токсикологія».

Анатолій Іванович – науковий керівник плеяди молодих фахівців-фармакологів, для яких він є Вчителем, прикладом лицарського служіння науці, джерелом нових наукових ідей, людиною, яка працює сумлінно та з задоволенням.

Колеги та учні Анатолія Івановича відзначають його відданість справі, неординарність мислення, принциповість, мудрість, почуття власної гідності, широку ерудицію, цінують його доброзичливе відношення в спілкуванні, щире зацікавлення у нових наукових ідеях, бажання допомогти. Завдяки творчій атмосфері в колективі, співпраці молодих учених з досвідченими та яскравими особистостями в науці відділ експериментальної терапії тримає лідерські позиції в Інституті, успішно вирішуючи наукові задачі.

Незважаючи на проблеми, що супроводжують нині українських науковців, Анатолій Іванович ніколи не втрачає оптимізму та віри в успіх, який приходить до тих, хто діє. Він є саме такою людиною, яка продовжує наполегливо працювати та масштабно мислити.

Щиро вітаємо Вас, шановний Анатоліє Івановичу, з ювілеєм! Бажаємо здоров'я, сил, нових звершень, приємних сюрпризів, натхнення.

*ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,
ВГО «Асоціація фармакологів України»,
Редколегія журналу «Фармакологія та лікарська токсикологія»*

До ювілею Олексія Леонідовича Дроздова



Доктор медичних наук, професор Олексій Леонідович Дроздов народився 27 листопада 1956 року в м. Дніпропетровську.

Після закінчення в 1979 році Дніпропетровського медичного інституту розпочав роботу на кафедрі фармакології як старший лаборант. У 1981 році був обраний асистентом, а з 1991 року – викладачем кафедри фармакології. У 1987 році під керівництвом професора В. О. Крауза захистив кандидатську дисертацію, а в 1993 році під керівництвом заслуженого діяча науки та техніки України, професора Л. О. Громова та професора В. О. Крауза – докторську дисертацію.

З 1993 року – професор кафедри фармакології, а з 1996 року – завідувач Центральної науково-дослідної лабораторії Дніпропетровської державної медичної академії. З 1 вересня 2011 року Центральну науково-дослідну лабораторію було реорганізовано в Науково-дослідний інститут медико-біологічних проблем ДЗ «ДМА», де Олексій Леонідович працює й сьогодні на посаді директора.

Під впливом ідей професора Владислава Олексійовича Крауза, який належить до всесвітньо відомої школи академіка АМН СРСР С. В. Анічкова, сфера наукових інтересів Олексія Леонідовича лежить в області вивчення механізмів функціонування інтегративних функцій мозку, у першу чергу, пам'яті та способів фармакологічного управління ними за умов патологічних розладів.

У ході проведення досліджень під керівництвом професора О. Л. Дроздова в НДІ «МБП» виконано 11 держбюджетних науково-дослідних робіт, 1 фрагмент Української державної науково-технічної програми, 2 науково-дослідні роботи за державним замовленням.

За підсумками науково-дослідних робіт Олексієм Леонідовичем опубліковано 366 робіт, у тому числі 3 підручники з грифом Міністерства освіти і науки України для студентів вищих навчальних медичних закладів: «Фармацевтическая технология экстемпоральных лекарственных средств» (2014 р.), «Биофармация» (2015 р.), «Фармацевтичес-

кая аромология» (2015 р.), 7 монографій «Память, синапс, энергообмен» (1997 р.), «Ренальные эффекты производных вазопрессина» (2002 р.), «Пептиды вазопрессинового ряда и поведение» (2009 р.), «Фармакотерапия экспериментального психоза» (2010 р.), «Лимфотропная терапия хронического одонтогенного остеомиелита» (2013 р.), «Лимфотропная терапия хронического одонтогенного остеомиелита» (Німеччина, 2014 р.), «Мнестические эффекты пептидов вазопрессинового ряда» (2015 р.), 44 науково-методичні посібники, у тому числі «Анатомія пам'яті. Атлас схем і рисунків провідних шляхів і структур нервової системи, що беруть участь у процесах пам'яті», який вийшов 2 виданнями, 77 патентів і авторських свідоцтв.

До 100 річчя Державного закладу «Дніпропетровська медична академія» НДІ «МБП» опубліковано 2 видання «Збірники запатентованих робіт ЦНДЛ» та «Збірники запатентованих робіт НДІ медико-біологічних проблем» (2016 р.).

За роки роботи в ЦНДЛ та Науково-дослідному інституті медико-біологічних проблем ДЗ «ДМА МОЗ України» професором О. Л. Дроздовим створений сталий колектив, зміцнена матеріально-технічна база лабораторії. Були придбані вертикальний спектрофотометр «Humarider» (Німеччина), пристрій для капілярного електрофорузу «Капель-103 РТ», різні набори обладнання для проведення контрольно-аналітичних досліджень, рідинний хроматограф з мас-спектрометричною детекцією LCMS 2010 EV (фірма «Shimadzu», Японія). Використання цих комп'ютеризованих комплексів дозволяє визначити вміст практично будь-якої хімічної речовини в модельних розчинах, лікарських формах і біологічних об'єктах.

Упровадження в наукову практику сучасних аналітичних методів дозволило почати з 2002 року не тільки розробку нових способів вимірювання концентрації речовин, але й проводити їхню стандартизацію та метрологічну атестацію на регіональному та державному рівнях. Натепер розроблено метрологічну атестацію методик

визначення лікарських засобів (наприклад, еуфілін) і речовин (а саме, холестерину).

Під керівництвом професора О. Л. Дроздова з метою запровадження до практичного використання лецитину соянишника різним українським виробникам було надано допомогу в розробці технічних умов виробництва: ТУУ 02070758.001-99 «Лецитин», ТУУ 15.7-03598943-014:2007 «Добавка кормова – лецитин», ТУУ 15.4-02128514-021:2008 «Фосфатидилхолін» (l- α -лецитин) з фосфатидного концентрату 50 % розчин), ТУУ 21.1-38873237-001:2013 «Лецитин», ТУУ 10.4-38873237-002:2013 «Олія концентратів фосфатидів».

Інститут завдяки роботі Олексія Леонідовича має партнерські та договірні відносини з національними науковими дослідними центрами, комерційними організаціями, освітніми установами, серед яких Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет, Інститут харчової біотехнології та генетики НАН України, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Запорізький державний медичний університет, Український державний хіміко-технологічний університет та Херсонський національний технічний університет.

У 2001–2016 роках було впроваджено в практику науково-дослідних робіт понад 83 нових методів досліджень у різних галузях медико-біологічних наук, серед них імуноферментне визначення гормонів, нервовоспецифічних білків (NCAM, GFAP та S-100), спектрофотометричне визначення активності катепсинів В, L та Н, спектрофлюорометричне – концентрації адреналіну і норадреналіну, дофаміну та серотоніну, електрофоретичне – йонів Na^+ , K^+ , лікарських засобів рибоксину, еуфіліну та теофіліну, аргінін-вазопрессину та його аналогів – пептидів з переважно нейротропною дією, оцінку якості лікарських настоянок валеріани та глоду, хроматографічне – аніонів (хлоридів, сульфатів, нітратів та ін.), мас-спектрометричні вимірювання концентрації катехоламінів у структурах

головного мозку експериментальних тварин та деяких лікарських засобів, наприклад, аугментину та ін.

Під керівництвом професора О. Л. Дроздова виконано 5 кандидатських дисертацій (С. І. Хмель, В. В. Воробйов, О. С. Кошелєв, Г. Г. Зубковська, А. М. Кушнір) та 1 фрагмент докторської (М. П. Комський) дисертації.

Нині в науково-дослідному інституті «Медико-біологічних проблем» виконується 2 кандидатські (О. Б. Харапона, І. С. Свіргун) дисертації, закінчують виконання кандидатських дисертацій Ал Нукарі Абдулкарим і Альнасер Ейяд, проходить навчання в НДІ «МПБ» аспірант Мохамед Адаб.

Олексія Леонідовича в 1996 році обрано член-кореспондентом Української академії наук національного прогресу, надалі, у 2004 році – дійсним членом (академіком) Української академії наук.

У 2002 році було отримано диплом (№ 190) на наукове відкриття «Закономерность экспрессии нейроспецифических белков в структурах головного мозга животных при формировании энграмм памяти», у розробці якого брали участь 5 співробітників ЦНДЛ.

У 2007 році отримано диплом (№ 337) на наукове відкриття «Закономерность изменения активности катепсинов В, L, Н в структурах головного мозга животных при формировании энграмм памяти», у розробці теоретичної частини якого під керівництвом професора О. Л. Дроздова брали участь 4 співробітники лабораторії.

Професор О. Л. Дроздов у 1989 році нагороджений бронзовою медаллю ВДНГ СРСР, а в 1991–1995 роках трьома дипломами першого ступеня та 4 дипломами пошани ВДНГ УРСР (а далі – Центру виставок та експозицій України).

У 2002 році О. Л. Дроздов нагороджений пам'ятною медаллю РАЕН «Автору научного открытия» імені П. Л. Капиці (№ 146), а в 2007 р. – срібною медаллю РАЕН «За развитие медицины и здравоохранения» імені І. П. Павлова (№ 385).

За роки наукової діяльності нагороджений нагрудними знаками «Автор» та «Творець» Міністерства освіти і науки України, нагрудним знаком «Білого орла» Європейської академії природознавців (м. Ганновер, Німеччина). У 2006 році професора О. Л. Дроздова нагороджено нагрудним знаком «За заслуги» Державного комітету України з питань технічного регулювання та споживчої політики.

Колеги, учні, фармакологи України щиро вітають Вас, шановний Олексіє Леонідовичу, з ювілеєм! Бажаємо творчого довголіття, нових наукових здобутків, миру, любові та міцного здоров'я.

*ВГО «Асоціація фармакологів України»,
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,
Науково-дослідний інститут «Медико-біологічних проблем»
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*