
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

№ 3(59)/2018

ISSN 2524-2563 (Online)

ISSN 2227-7943 (Print)

ЗМІСТ

СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ

Біла Ю. В., Беленичев И. Ф., Камышный А. М. Особенности нарушения экспрессии матричной РНК Hif-1α и Hif-3α в условиях острого нарушения мозгового кровообращения и на фоне применения модуляторов HSP₇₀.....3

Кабачна І. В., Дроговоз С. М., Кабачний В. І. Дослідження аналептичної активності похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів на моделі пропофолового наркозу 10

У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

Гридіна Т. Л., Федчук А. С., Басок С. С., Шитикова Л. І., Грузевський О. А., Артеменко А. Г., Кузьмін В. Є. Виявлення протигрипозної активності бензімідазолів 16

Іванчик Л. Б., Дроговоз С. М., Гербіна Н. В., Таран А. В. Фармакологічні властивості нової комбінованої мазі з етонієм 24

Подольський І. М., Штриголь С. Ю. Дослідження норадренергічних механізмів аналгетичної дії атристаміну..... 31

Суворова З. С., Вринчану Н. О. Антифунгальна дія сполуки KBM-194 на моделі інфікування зразків нігтьових пластинок *Aspergillus niger*..... 37

Товчига О. В., Лар'яновська Ю. Б., Штриголь С. Ю. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegorodidium podagraria* L.) на ефективність і безпечність алопуринолу в експерименті 43

Товчига О. В., Штриголь С. Ю., Горбач Т. В., Дейко Р. Д., Цивунін В. В. Психотропні та метаболічні ефекти препаратів яглиці звичайної (*Aegorodidium podagraria* L.) і метформіну в мишей з алоксановим діабетом..... 55

Тригубчак О. В., Фурдела М. Я., Вольська А. С., Курило Х. І. Дослідження ефективності таблеток «Комбідерм» за умов експериментальної гострої виразки шлунка	67
---	----

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Пахольчук О. П. Короткострокові результати фармакотерапії в дітей з симптомами харчової гіперчутливості на шкірі	73
--	----

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

Шаяхметова Г. М. Порівняльна оцінка впливу протитуберкульозних лікарських засобів на експресію CYP2E1 і стан сперматогенного епітелію за умов введення щурам-самцям у двох комбінаціях, що містять етамбутол або стрептоміцин	79
---	----

ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИКИ, ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ, ФАРМАКОЕКОНОМІКИ

Залигіна Є. В., Подплетня О. А., Слесарчук В. Ю., Соколова К. В. Отримання густих екстрактів з незрілих плодів горіха волоського та дослідження кількісного вмісту юглону в їхньому складі	86
--	----

Шаповалова Н. В., Тарнавська М. І., Сметаніна К. І. Перспективи використання засобів рослинного походження для профілактики та лікування ожиріння	94
---	----

ОСОБИСТОСТІ

Олександр Олександрович Цуркан. До 80-річчя від дня народження	102
--	-----

СОДЕРЖАНИЕ	103
------------------	-----

CONTENT	104
---------------	-----

СОДЕРЖАНИЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ

Била Ю. В., Беленичев И. Ф., Камышный А. М. Особенности нарушения экспрессии матричной РНК Hif-1 α и Hif-3 α в условиях острого нарушения мозгового кровообращения и на фоне применения модуляторов HSP ₇₀	3
Кабачная И. В., Дрогозов С. М., Кабачный В. И. Исследование аналептической активности производных серо- и азотсодержащих гетероциклов на модели прополового наркоза	10

В НАУЧНЫХ ЛАБОРАТОРИЯХ

Гридина Т. Л., Федчук А. С., Басок С. С., Шитикова Л. И., Грузевский А. А., Артеменко А. Г., Кузьмин В. Е. Выявление противогриппозной активности бензимидазолов	16
Иванцык Л. Б., Дрогозов С. М., Гербина Н. А., Таран А. В. Фармакологические свойства новой комбинированной мази с этонием	24
Подольский И. Н., Штрыголь С. Ю. Исследование норадренергических механизмов анальгетического действия атристамина	31
Суворова З. С., Врынчану Н. А. Антифунгальное действие соединения KBM-194 на модели инфицирования образцов ногтевых пластинок <i>Aspergillus niger</i>	37
Товчига О. В., Ларьяновская Ю. Б., Штрыголь С. Ю. Влияние препаратов сныти обыкновенной (<i>Aegorodium podagraria</i> L.) на эффективность и безопасность аллопуринола в эксперименте	43
Товчига О. В., Штрыголь С. Ю., Горбач Т. В., Дейко Р. Д., Цывунин В. В. Психотропные и метаболические эффекты препаратов сныти обыкновенной (<i>Aegorodium podagraria</i> L.) и метформина у мышей с аллоксановым диабетом	55
Тригубчак О. В., Фурдела М. Я., Вольская А. С., Курило Х. И. Исследование эффективности таблеток «Комбидерм» при экспериментальной острой язве желудка	67

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Пахольчук О. П. Краткосрочные результаты фармакотерапии у детей с симптомами пищевой гиперчувствительности на коже	73
--	----

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Шаяхметова А. М. Сравнительная оценка влияния противотуберкулезных лекарственных средств на экспрессию CYP2E1 и состояние сперматогенного эпителия при введении крысам-самцам в двух комбинациях, содержащих этамбутол или стрептомицин	79
---	----

ВОПРОСЫ ФАРМАЦЕВТИКИ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА, ФАРМАКОЭКОНОМИКИ

Залыгина Е. В., Подплетняя Е. А., Слесарчук В. Ю., Соколова Е. В. Получение густых экстрактов из незрелых плодов ореха грецкого и исследование количественного содержания юглона в их составе	86
Шаповалова Н. В., Тарнавская М. И., Сметанина Е. И. Перспективы применения препаратов растительного происхождения для профилактики и лечения ожирения	94

ЛИЧНОСТИ	102
----------------	-----

CONTENT

CONTEMPORARY ASPECTS OF NEUROPHARMACOLOGY

- Bila Yu. V., Belenichev I. F., Kamyshnyi O. M.* Peculiarities of the Hif-1 α and Hif-3 α expression violation in acute cerebral circulatory disorders and administration of HSP₇₀ modulators 3
- Kabachna I. V., Drogovoz S. M., Kabachnyy V. I.* Investigation of analeptic activity of sulfur- and nitrogen- containing heterocycles derivatives on the model of propofol anesthesia 10

IN SCIENTIFIC LABORATORIES

- Grydina T. L., Fedchuk A. C., Basok S. S., Shitikova L. I., Hruzevskij A. A., Artemenko A. G., Kuz'min V. E.* Detection of anti-influenza activity of benzoimidazoles 16
- Ivantsyk L. B., Drogovoz S. M., Gerbina N. A., Taran A. V.* The pharmacological properties of the new combined ointment with aethonium 24
- Podolsky I. M., Shtrygol' S. Yu.* The study of noradrenergic mechanisms of the analgesic action of atristamine 31
- Suvorova Z. S., Vrynchanu N. A.* Antifungal activity of the compound KVM-194 in a model of infection of nail plate samples by *Aspergillus niger* 37
- Tovchiga O. V., Laryanovska Yu. B., Shtrygol' S. Yu.* The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) preparations on the efficacy and safety of allopurinol in the experiment 43
- Tovchiga O. V., Shtrygol' S. Yu., Gorbach T. V., Deiko R. D., Tsyvunin V. V.* Psychotropic and metabolic effects of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) preparations and metformin in alloxan-induced diabetic mice 55
- Tryhubchak O. V., Furdela M. Ya., Volska A. S., Kurylo Kh. I.* Study of the effectiveness of «Combiderm» tablets in experimental acute peptic ulcer of the stomach 67

CLINICAL PHARMACOLOGY

- Pakholchuk O. P.* Short-term results of the pharmacotherapy of the skin food hypersensitivity symptoms in children 73

CURRENT ISSUES OF DRUG TOXICOLOGY

- Shayakhmetova G. M.* Comparative evaluation of the effect of antituberculosis drugs on CYP2E1 expression and state of spermatogenic epithelium when administered to male rats in two combinations containing ethambutol or streptomycin 79

ISSUES OF PHARMACY, PHARMACEUTICAL MARKET, PHARMACOECONOMICS

- Zalygina I. V., Podpletnya H. A., Slesarchuk V. U., Sokolova K. V.* Obtaining of thick extracts from immature walnut fruit and researching the quantitative content of Yuglon in their compositions 86
- Shapovalova N. V., Tarnavska M. I., Smetanina K. I.* Prospects of the use of plant medicines for prevention and treatment of obesity 94

- PERSONALITIES** 102
-

Ю. В. Била, И. Ф. Беленичев, А. М. Камышний

Особенности нарушения экспрессии матричной РНК Hif-1 α и Hif-3 α в условиях острого нарушения мозгового кровообращения и на фоне применения модуляторов HSP₇₀

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: эндогенная нейтропротекция, мРНК Hif-1 α , мРНК Hif-3 α , тамоксифен, мелатонин, глутамин, HSF-1, ПЦР-ОТ

Несмотря на значительные успехи современной неврологии, проблема цереброваскулярных заболеваний с достаточно высоким уровнем летальности остается особо актуальной.

Научные работы последних десятилетий дают достаточно полное представление о механизмах нейродеструкции в условиях тотальной гипоксии [1, 2]. Однако основополагающим этапом в решении проблемы мозговых инсультов является раскрытие механизмов эндогенной нейтропротекции с последующим применением полученных данных в целях рациональной фармакокоррекции.

Известно, что особая роль в адекватном ответе клеток на острую гипоксию и в механизмах эндогенной нейтропротекции принадлежит транскрипционным факторам HIF-1 [3]. Белковый гетеродимер HIF-1 состоит из двух субъединиц: Hif- α , которая в условиях нормоксии подвергается деградации, и Hif- β , которая является конститутивной и кислороднезависимой субъединицей. В условиях гипоксии происходит стабилизация Hif-1 α , ее димеризация с Hif-1 β и связывание с гипоксия-чувствительными элементами (HREs) в промоторе генов-мишеней [3, 4].

Согласно литературным данным, Hif- α имеет несколько подтипов, оказывающих разнонаправленное действие на транскрипционный ответ. Так, Hif-1 α и Hif-2 α обеспечивают адаптацию клеток к гипоксии путем повышения экспрессии генов, ответственных за процессы

адаптации к гипоксии. При этом Hif-3 α является ингибитором активности Hif-1/2 α . Однако некоторые авторы говорят о том, что Hif-3 α функционирует как активатор транскрипции и играет незаменимую роль в регуляции экспрессии генов в ответ на гипоксию [3–6].

Важным компонентом системы эндогенной нейтропротекции является семейство белков теплового шока HSP₇₀, которые, в первую очередь, выполняют функцию внутриклеточных шаперонов и обеспечивают процессы фолдинга, холдинга и транспорта вновь синтезированных белков, а также их деградацию как в условиях нормоксии, так и при стрессиндуцированной денатурации. Кроме того, установлено прямое цитопротекторное и антиапоптотическое действие HSP₇₀, его влияние на «жизнь» и действие HIF [7]. Поэтому особый интерес в качестве нейтропротекторных препаратов представляют модуляторы экспрессии HSP₇₀. На данный момент имеется небольшое количество информации относительно данной группы средств. Рядом зарубежных и отечественных работ высказывается гипотеза о нейтропротективном действии селективных эстроген-рецепторных модуляторов (SERM), в частности, тамоксифена, которое опосредовано индукцией факторов эндогенной нейтропротекции – HSP и HIF-белков [1, 8].

Также обращает на себя внимание мелатонин – эндогенный гормон-антиоксидант, который в условиях оксидативного стресса выступает в роли сквенджера свободных радикалов [9]. Ранее было отмечено, что на фоне применения мелатонина происходит повышение концентрации HSP₇₀ [10, 11], при этом вопрос об окончательных

механизмах этой регуляции/взаимосвязи остается открытым.

Как известно, глутамин является важной аминокислотой, регулирующей внутриклеточный гомеостаз и защищающей клетки от повреждения. Выдвигается предположение, что в основе цитопротективного действия глутамина лежит его способность усиливать экспрессию белков-шаперонов HSP₇₀ через активацию фосфорилирования транскрипционного фактора HSF (фактор теплового шока) [12, 13].

Поскольку основным индуктором транскрипции белков-шаперонов является фактор теплового шока HSF, нами предложено изучение фармакологических свойств первой изоформы данного белка в качестве потенциального нейропротективного агента [14].

Нашими работами показана тесная взаимосвязь между уровнем HSP₇₀ и активностью субъединицы Hif-1 α в условиях ишемического повреждения мозга [15, 16], однако механизмы регуляции/модуляции этой сопряженной системы являются малоизученными.

Цель исследования – определение уровня экспрессии генов Hif-1 α и Hif-3 α *in vivo* в условиях применения препаратов, обладающих свойствами модуляторов уровня HSP₇₀: тамоксифена, мелатонина, HSF-1 и глутамина в условиях острого нарушения мозгового кровотока (ОНМК) по типу ишемического инсульта.

Материалы и методы. Экспериментальная часть выполнена на 148 крысах линии Вистар, которых содержали в условиях вивария при природном освещении и стандартном рационе питания. Экспериментальные исследования проводились в соответствии с основными положениями Конвенции Совета Европы об охране позвоночных животных, которые используются в экспериментах и в других научных целях (Страсбург, 1986 г.) и др. [17, 18].

ОНМК моделировали путем двухсторонней необратимой окклюзии общих сонных артерий под тиопентал натриевым наркозом (40 мг/кг) [19]. Животные случайно были разделены на VII групп: I – ложнооперированные крысы (ЛО, n = 10), II – животные с ОНМК

(n = 10), III – ОНМК + тамоксифен (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье»», Украина) (1 мг/кг) [20], (n = 10), IV – ОНМК + мелатонин (АО «Киевский витаминный завод», Украина) (5 мг/кг) [21], (n = 10), V – ОНМК + фактор теплового шока (HSF-1) (200 мкл/кг), (n = 10), VI – ОНМК + глутамин (Sigma, США) (25 мг/кг) [22], (n = 10), VII – ОНМК + пираретам (ПАО «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина) 500 мг/кг [23], (n = 10).

На 4 сутки животных выводили из эксперимента под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг). Использовали участки головного мозга, находящиеся в области сенсомоторной зоны коры, которые гомогенизировали при помощи гомогенизатора Silent Crusher S (Heidolph) в сахарозном буфере (250 ммоль/л, ЭДТА 1 ммоль/л, pH 7,4) t = + 40 °C. Последующим дифференциальным центрифугированием при 13 000 об/мин, t = + 40 °C выделяли цитозольную фракцию [19].

Для анализа экспрессии генов использовали метод полимеразной цепной реакции с обратимой транскрипцией в режиме реального времени (ПЦР – ОТ).

Выделение тотальной РНК из ткани крыс проводили с использованием набора «Trizol RNA Prep 100» («ИЗОГЕН», Россия), который содержит следующие реактивы: Trizol reagent и ExtraGene E.

Для определения уровня экспрессии исследуемых генов использовали амплификатор CFX96™Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) и набор реактивов для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green R-402 («Синтол», Россия). Финальная реакционная смесь для амплификации содержала краситель SYBR Green, ДНК – полимеразу SynTaq с ингибирующими активностью фермента антителами, по 0,2 мкл прямого и обратимого специфических праймеров, dNTP- дезоксинуклеозидтрифосфаты, 1 мкл матрицы (кДНК). Специфические пары праймеров (5'-3') для анализа исследуемых и референсного генов были подобраны с помощью программного обеспечения PrimerBlast (www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast) и изготовлены фирмой ThermoScientific,

США (табл.1). Амплификация происходит по таким этапам: иницированная денатурация 95 °С – 10 мин.; затем 50 циклов: денатурация – 95 °С, 15 с, отжиг праймеров – 58–63 °С, 30 с, элонгация – 72 °С, 30 с. Регистрация интенсивности флуоресценции происходила автоматически в конце стадии элонгации каждого цикла по каналу SybrGreen.

В качестве референс-гена для определения относительного значения изменения уровня экспрессии исследуемых генов был использован ген actin, beta (Actb). Для выражения относительного уровня экспрессии генов использовали сравнительный Ct метод ($\Delta\Delta Ct$ метод). Статистический анализ данных ПЦР – ОТ проводили с помощью программного обеспечения CFX Manager™ (Bio-Rad, США). Все реакции амплификации проводили на индивидуальных образцах в трех повторах. Результаты ПЦР-анализа Hif-1 α , Hif-3 α в реальном времени были выражены как относительная нормализованная экспрессия указанных мРНК.

Результаты обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc.), «Microsoft Excel 2010». Достоверность различий (p) экспериментальных данных рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования были получены следующие результаты (табл. 2).

Анализ результатов ЛО группы и ОНМК группы показывает выраженное

уменьшение экспрессии мРНК Hif-1 α во второй группе. Такое снижение Hif-1 α является индикатором угнетения механизмов эндогенной нейропротекции, так как Hif-1 α регулирует компенсаторные шунты энергии (малат-аспартатный), усиливает экспрессию эритропоэтина, влияет на функциональное состояние циклоспорин А-зависимой поры митохондрии.

Применение тамоксифена в течение 4 суток на фоне ОНМК приводило к повышению экспрессии мРНК Hif-1 α в цитозольной фракции на 339,6 % (в 4,4 раза) относительно ЛО и на 1055,3 % (в 11,6 раза) относительно контроля. Тамоксифен является селективным эстроген-рецепторным модулятором и реализует свое действие через эстрогеновые рецепторы ЭР- α и ЭР- β . В результате взаимодействия препарата с рецепторами происходит высвобождение рецепторносвязанного белка теплового шока HSP₇₀ [20]. По всей видимости, в условиях острой церебральной ишемии тамоксифен непосредственно влияет на экспрессию основных транскрипционных факторов и усиливает транскрипцию генов Hif-1 α , что является одним из механизмов его нейропротективного действия.

Введение фактора теплового шока HSF 1 экспериментальным животным приводило к достоверному повышению экспрессии мРНК Hif-1 α относительно группы контроля на 723,3 % (в 8,2 раза) и ЛО на 205,2% (в 3,1 раза). Однако по силе действия HSF 1 уступал тамоксифену. Такое действие можно объяснить тем, что HSF 1 является транскрипционным фактором экспрессии генов HSP₇₀, в результате белки

Таблица 1

Специфические праймеры, использованные в ПЦР-анализе в режиме реального времени

Ген	Нуклеотидная последовательность праймера	Тпл, °С	Длина продукта ПЦР, п. н.	Экзон-экзонный стык
HIF-1 α	F=GGCGAGAACGAGAAGAAAAATAGG R = TCGACGTTCCGGAACATCATCC	59,97 59,83	42	58/59
HIF-3 α	F = CACGCTTTGGACTCTGATGC R = GCTCAGCAAAGTGTGGATGC	59,55 60,11	51	874/875
actin, beta (Actb)	F = ACAACCTTCTTGCAGCTCCTC R= TCGTCATCCATGGCGAACTGG	60,54 60,76	64	72/73

Таблица 2

Показатели экспрессии мРНК Hif-1 α в цитозольной фракции головного мозга крыс с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК)

Группа	Относительно ЛО	Относительно контроля
Ложнооперированные (ЛО)	1,0 $\pm$ 0,247	–
Контроль (ОНМК)	–	1,0 $\pm$ 0,475
ОНМК + Тамоксифен	4,396 $\pm$ 0,641*	11,553 $\pm$ 2,259**
ОНМК + HSF 1	3,052 $\pm$ 0,595*	8,233 $\pm$ 0,468**
ОНМК + Мелатонин	0,841 $\pm$ 0,144	1,355 $\pm$ 0,145
ОНМК + Глутамин	3,360 $\pm$ 1,053*	7,029 $\pm$ 1,957**
ОНМК + Пирацетам	1,154 $\pm$ 0,213	1,764 $\pm$ 0,269

Примечание. Здесь и в табл. 3: * $p < 0,05$ относительно ЛО, ** $p < 0,05$ относительно контроля.

шапероны стабилизируют белок HIF-1 α в условиях гипоксии, и, по всей видимости, прямого влияния на экспрессию мРНК Hif-1 α фактор теплового шока не оказывает.

На фоне введения мелатонина наблюдалось недостоверное изменение экспрессии мРНК Hif-1 α .

Курсовое применение глутамина приводило к повышению экспрессии мРНК Hif-1 α на 235,8 % (в 3,4 раза) по отношению к ЛО и на 602,9 % (в 7,03 раза) по отношению к контролю. По нашему мнению, такое действие препарата связано с тем, что глутамин является предшественником основного неферментативного компонента антиоксидантной системы глутатиона восстановленного. Повышение уровня последнего приводит к уменьшению оксидативного стресса, увеличению активности супероксиддисмутазы и каталазы [12, 13]. Повышение экспрессии мРНК Hif-1 α обуславливает увеличение уровня белка Hif-1 α , который в условиях гипоксии стабилизируется и

активирует транскрипцию основных адаптационных факторов VEGF, EPO, HSPs.

Дальнейшая обработка данных относительно влияния препаратов на мРНК Hif-3 α показала следующее (табл. 3).

На 4 сутки ОНМК в группе контроля наблюдали выраженное снижение экспрессии мРНК Hif-3 α , что, по всей видимости, подтверждает развитие стойких нейродеструктивных нарушений.

Введение тамоксифена, HSF-1, глутамина практически не влияло или же снижало уровень экспрессии мРНК Hif-3 α , но данные были статистически не значимы ($p > 0,05$). Однако назначение мелатонина приводило к достоверному повышению мРНК Hif-3 α в ЛО группе на 213,7 % (в 3,1 раза), а в группе контроля на 263,6 % (в 3,6 раза). Таким образом, мелатонин реализует свое нейропротективное действие через активацию HIF-звена эндогенной нейропротекции опосредовано через стимуляцию экспрессии мРНК Hif-3 α .

Таблица 3

Показатели экспрессии мРНК Hif-3 α в цитозольной фракции головного мозга крыс с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК)

Группа	Относительно ЛО	Относительно контроля
Ложнооперированные (ЛО)	1,0 $\pm$ 0,223	–
Контроль (ОНМК)	–	1,0 $\pm$ 0,306
ОНМК + Тамоксифен	0,680 $\pm$ 0,106	0,625 $\pm$ 0,105
ОНМК + HSF 1	1,224 $\pm$ 0,624	1,076 $\pm$ 0,537
ОНМК + Мелатонин	3,137 $\pm$ 0,519*	3,636 $\pm$ 0,699**
ОНМК + Глутамин	0,985 $\pm$ 0,466	0,884 $\pm$ 0,416
ОНМК + Пирацетам	0,615 $\pm$ 0,812	0,965 $\pm$ 0,361

Выводы

1. Моделирование ОНМК у экспериментальных животных приводит к понижению экспрессии мРНК Hif-1 α , что свидетельствует о срыве механизмов эндогенной нейропротекции.
2. Введение модуляторов HSP₇₀ – тамоксифена, HSF-1 и глутамина повышало экспрессию мРНК Hif-1 α на 1055,3 % (в 11,6 раза), 723,3 % (в 8,2 раза) и 602,9% (в 7,03 раза) соответственно относительно контроля. Таким образом, данные препараты оказывают нейропротективное действие через повышение экспрес-
- сии мРНК Hif-1 α , что приводит к повышению уровня HIF-1 белка.
3. Моделирование ОНМК у экспериментальных животных приводит к снижению экспрессии мРНК Hif-3 α , что приводит к срыву механизмов эндогенной нейропротекции.
4. Впервые нами установлено положительное влияние мелатонина на экспрессию мРНК Hif-3 α изоформы белка HIF-1, что является особенностью влияния мелатонина на процессы эндогенной нейропротекции в условиях ОНМК.
5. Референс-препарат пираретам не влиял на Hif-зависимые механизмы нейропротекции.

1. Нейропротекция и нейропластичность / И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, С. В. Павлов [и др.]. – Киев : Логос, 2015. – 509 с.
2. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – Москва : Медицина, 2001. – 327 с.
3. Ziello J. E. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 Regulatory Pathway and its Potential for Therapeutic Intervention in Malignancy and Ischemia / J. E. Ziello, I. S. Jovin, Y. Huang // The Yale Journal of Biology and Medicine. – 2007. – V. 80 (2). – P. 51–60.
4. Semenza G. L. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology / G. L. Semenza // Trends Mol. Med. – 2001. – V. 7. – P. 345–350.
5. HIF isoforms in the skin differentially regulate systemic arterial pressure / Andrew S. Cowburn, Norihiko Takeda, Adam T. Boutin [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2013. – V. 110. – P. 17570–17575.
6. Wang G. L. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia / G. L. Wang, G. L. Semenza // J. Biol. Chem. – 1993. – V. 268. – P. 21513–21518.
7. Mayer M. P. Hsp₇₀ chaperones: Cellular functions and molecular mechanism / M. P. Mayer, B. Bukau // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2005. – V. 62 (6). – P. 670–684. DOI:10.1007/s00018-004-4464-6.
8. Estrogen and aging affect the subcellular distribution of estrogen receptor-alpha in the hippocampus of female rats / M. Adams, S. E. Fink, R. A. Shah [et al.] // Journal of Neuroscience. – 2002. – V. 22. – P. 3608–3614.
9. Арушанян Э. Б. Универсальные терапевтические возможности мелатонина / Э. Б. Арушанян // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 2. – С. 4–8.
10. Neuroprotective Effect of Melatonin: A Novel Therapy against Perinatal Hypoxia-Ischemia / D. Alonso-Alconada, A. Álvarez, O. Arteaga [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2013. – V. 14 (5). – P. 9379–9395. DOI:10.3390/ijms14059379
11. Veysel H. O. Melatonin provides neuroprotection by reducing oxidative stress and HSP₇₀ expression during chronic cerebral hypoperfusion in ovariectomized rats / H. O. Veysel, B. Figen, H. S. Ozacmak // Journal of Pineal Reseach. – 2009. – V. 47 (2). – P. 156–163.
12. Glutamine's protection against cellular injury is dependent on heat shock factor-1 / A. L. Morrison, M. Dinges, K. D. Singleton [et al.] // American Journal of Physiology-Cell Physiology. – 2006. – V. 290 (6). – P. 1625–1632.
13. The effect of glutamine on cerebral ischaemic injury after cardiac arrest / K. S. Kim, G. J. Suh, W. Y. Kwon [et al.] // Resuscitation. – 2013. – V. 84, Issue 9. – P. 1285–1290. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.03.019>
14. Никитин К. Д. Белки теплового шока: биологические функции и перспективы применения / К. Д. Никитин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 125–130.
15. Беленичев И. Ф. Роль белков теплового шока в реализации молекулярно-биохимических механизмов нейропротекции / И. Ф. Беленичев // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 6 (36). – С. 72–80.
16. Горбачева С. В. Механизмы эндогенной нейропротекции при использовании модуляторов тиол-дисульфидной системы в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения / С. В. Горбачева, И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – № 1. – С. 24–30.
17. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідях // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2003. – № 2 (22). – С. 108–109.

18. 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>.
19. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных лекарственных средств первичной и вторичной нейропротекции / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Е. А. Нагорная [и др.] // Методические рекомендации. – Киев : ООО Издательство «Юстон», 2016. – 82 с.
20. Павлов С. В. Молекулярно-биохимические аспекты нейропротективного действия селективного модулятора эстрогеновых рецепторов – тамоксифена в условиях моделирования острой церебральной ишемии / С. В. Павлов, И. Ф. Беленичев // Нейрохимия. – 2014. – Т. 31, № 1. – С. 36–41. DOI: 10.7868/S1027813313040079
21. Melatonin-induced neuroprotection after close head injury is associated with increased brain anti-oxidants and attenuated late-phase activation of NF-kappaB and AP-1 / S. M. Beni, R. Kohen, R. J. Reiter [et al.] // FASEB J. – 2004. – V. 18. – P. 144–151.
22. Glutamine prevents oxidative stress in a model of mesenteric ischemia and reperfusion / G. P. Zabol, G. F. Carvalho, N. P. Marroni [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – V. 20 (32). – P. 11406–11414.
23. Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress / U. Keil, I. Scherping, S. Hauptmann [et al.] // British Journal of Pharmacology. – 2006. – V. 147. – P. 199–208. DOI:10.1038/sj.bjp.0706459

Ю. В. Біла, І. Ф. Беленічев, А. М. Камышний

Особенности нарушения экспрессии матричной РНК Hif-1α и Hif-3α в условиях острого нарушения мозгового кровообращения и на фоне применения модуляторов HSP₇₀

Важным компонентом системы эндогенной нейропротекции является семейство белков теплового шока HSP₇₀, которые, в первую очередь, выполняют функцию внутриклеточных шаперонов и обеспечивают процессы фолдинга, холдинга и транспорта синтезированных белков, а также их деградацию как в условиях нормоксии, так и при стресс-индуцированной денатурации. Кроме того, установлено прямое цитопротекторное и антиапоптотическое действие HSP₇₀, его влияние на «жизнь» и действие HIF белков.

Цель исследования – определение уровня экспрессии генов Hif-1α и Hif-3α *in vivo* в условиях применения препаратов, обладающих свойствами модуляторов уровня HSP₇₀: тамоксифена, мелатонина, HSF-1 и глутамина в условиях острого нарушения мозгового кровотока (ОНМК) по типу ишемического инсульта.

Исследование проводили на белых крысах линии Вистар. ОНМК моделировали путем двухсторонней необратимой окклюзии общих сонных артерий под тиопентал натриевым наркозом (40 мг/кг). В течение 4 суток животным вводили тамоксифен (1 мг/кг), мелатонин (5 мг/кг), фактор теплового шока (HSF-1) (200 мкл/кг), глутамин (25 мг/кг), референс-препарат пирacetам (500 мг/кг). Для определения уровня экспрессии мРНК Hif-1α и Hif-3α использовали метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ПЦР-ОТ).

В ходе исследования установлено, что в результате ОНМК происходит резкое снижение уровня экспрессии мРНК Hif-1α и Hif-3α, что свидетельствует о срыве механизмов эндогенной нейропротекции. Введение препаративных модуляторов HSP₇₀ оказывало разнонаправленное действие на экспрессию генов. Так, тамоксифен, HSF-1 и глутамин повышали экспрессию мРНК Hif-1α, при этом мелатонин не оказывал достоверного влияния. Впервые нами установлено положительное влияние мелатонина на экспрессию мРНК Hif-3α изоформы белка HIF-1, что является особенностью влияния мелатонина на процессы эндогенной нейропротекции в условиях ОНМК.

Ключевые слова: эндогенная нейропротекция, мРНК Hif-1α, мРНК Hif-3α, тамоксифен, мелатонин, глутамин, HSF-1, ПЦР-ОТ

Ю. В. Біла, І. Ф. Беленічев, О. М. Камішний

Особливості порушення експресії матричної РНК Hif-1α і Hif-3α за умов гострого порушення мозкового кровообігу та на фоні застосування модуляторів HSP₇₀

Важливим компонентом системи ендогенної нейропротекції є сімейство білків теплового шоку HSP₇₀, які, у першу чергу, виконують функцію внутрішньоклітинних шаперонів і забезпечують процеси фолдингу, холдингу й транспорту синтезованих білків, а також їхню деградацію за умов нормоксії, так і за стрес-індукованої денатурації. Крім того, встановлено пряму захисну й антиапоптотичну дію HSP₇₀, його вплив на «життя» і дію HIF білків.

Мета дослідження – визначення рівня експресії генів Hif-1α і Hif-3α *in vivo* за умов застосування препаратів з властивостями модуляторів рівня HSP₇₀: тамоксифену, мелатоніну, HSF-1 та глутаміну в разі гострого порушення мозкового кровоотоку (ГПМК) за типом ішемічного інсульту.

Дослідження проводили на білих щурах лінії Вістар. ГПМК моделювали шляхом двобічної незворотної оклюзії загальних сонних артерій під тиопентал натрієвим наркозом (40 мг/кг). Протягом 4 діб

тваринам вводили тамоксифен (1 мг/кг), мелатонін (5 мг/кг), фактор теплового шоку (HSF-1) (200 мкл/кг), глутамін (25 мг/кг), референс-препарат пірацетам (500 мг/кг). Для визначення рівня експресії мРНК Hif-1 α і Hif-3 α використовували метод полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу (ПЛР-ЗТ).

У ході дослідження встановлено, що в результаті ГПМК відбувається різке зниження рівня експресії мРНК Hif-1 α і Hif-3 α , що свідчить про зрив механізмів ендогенної нейропротекції. Уведення препаратів-модуляторів HSP₇₀ має різноспрямовану дію на експресію генів. Так, тамоксифен, HSF-1 і глутамін підвищують експресію мРНК Hif-1 α , а мелатонін не виявляє достовірного впливу. Вперше нами встановлено позитивний вплив мелатоніну на експресію мРНК Hif-3 α ізоформи білка HIF-1, що є особливістю впливу мелатоніну на процеси ендогенної нейропротекції за умов ГПМК.

Ключові слова: ендогенна нейропротекція, мРНК Hif-1 α , мРНК Hif-3 α , тамоксифен, мелатонін, глутамін, HSF-1, ПЛР-ЗТ

Yu. V. Bila, I. F. Belenichev, O. M. Kamyshnyi

Peculiarities of the Hif-1 α and Hif-3 α expression violation in acute cerebral circulatory disorders and administration of HSP₇₀ modulators

An important component of the endogenous neuroprotection system is heat shock proteins HSP₇₀, which primarily function as intracellular chaperones and provide the processes of folding, holding and transporting of synthesized proteins, as well as their degradation both under normoxia and under stress-induced denaturation. In addition, the direct cytoprotective and anti-apoptotic effects of HSP₇₀, its effect on «life» and the effect of HIF proteins have been established.

The aim of the study was to determine the level of expression of Hif-1 α and Hif-3 α genes *in vivo* using HSP₇₀ modulators: tamoxifen, melatonin, HSF-1 and glutamine in acute cerebral circulation disorder of ischemic stroke type.

The study was carried out on white Wistar rats. Acute cerebral circulation disorder was modeled by bilateral irreversible occlusion of common carotid arteries under thiopental sodium narcosis (40 mg/kg). During 4 days, animals were administered tamoxifen (1 mg/kg), melatonin (5 mg/kg), heat shock factor (HSF-1) (200 μ l/kg), glutamine (25 mg/kg) and piracetam (500 mg/kg) as drug-reference. To determine the level of mRNA expression of Hif-1 α and Hif-3 α , a real-time reverse transcription polymerase chain reaction (PCR-RT) was used.

It was found that as a result of the acute cerebral circulation disorder, the levels of Hif-1 α and Hif-3 α mRNA expression sharply decreased, which indicates the failure of the mechanisms of endogenous neuroprotection. Administration of HSP₇₀ modulators had a multidirectional effect on the genes expression. Tamoxifen, HSF-1 and glutamine increased the expression of Hif-1 α mRNA, and melatonin had no significant effect. It was firstly established the positive effect of melatonin on the expression of mRNA Hif-3 α , the isoform of the HIF-1 protein, which is a feature of the effect of melatonin on the processes of endogenous neuroprotection in conditions of acute cerebral circulation disorder.

Key words: endogenous neuroprotection, mRNA Hif-1 α , mRNA Hif-3 α , tamoxifen, melatonin, glutamine, HSF-1, PCR-RT

Надійшла: 11 квітня 2018 р.

Контактна особа: Беленічев Ігор Федорович, професор, кафедра фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет, буд. 26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035. Тел.: + 38 0 61 224 64 69.

І. В. Кабачна, С. М. Дроговоз, В. І. Кабачний

Дослідження аналептичної активності похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів на моделі пропофолового наркозу

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: наркоз, пропофол, аналептики, гетерозид, реанімація, пробуджуючий ефект, дихальний центр, частота дихання

Діапазон використання аналептиків охоплює ряд невідкладних станів (шок, колапс, наркоз, асфіксія, гіпоксія, бактеріальна інтоксикація отруєння хімічними сполуками або ліками, що пригнічують функції ЦНС), тобто майже всі сфери ургентної терапії мирного часу, військової медицини та медицини катастроф.

Парадокс існуючої ситуації з аналептиками в тому, що за останні 50 років їхній арсенал не тільки не поповнювався, а навіть скоротився до 6 препаратів у всьому світі та до 3 в Україні (сульфокамфокаїн, кофеїн і кордіамін), які в силу своїх особливостей і недоліків не можуть задовольнити сучасні потреби анестезіології та реаніматології [1–3].

Серед чисельних посилань у наукових джерелах на ефективність аналептиків у випадках життєзабезпечення в екстремальних умовах відсутні методичні рекомендації, стандартизовані методики оцінки їхньої ефективності та навіть натяки на теоретичні основи їхнього створення [4–6].

Таким чином, оптимізація цілеспрямованого пошуку безпечних аналептичних засобів широкого спектра дії є доцільною, перспективною та вельми актуальною проблемою, а розробка стандартизованих моделей їхнього фармакологічного скринінгу являється важливим кроком її вирішення [6–8].

Мета дослідження – цілеспрямований пошук перспективних субстанцій з аналептичною дією серед похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів на розробленій моделі пропофолового наркозу (ПН).

Матеріали та методи. Експеримент проводили на самцях білих нелінійних мишей масою 22–32 г. Як засіб, що пригнічує дихальний і судиноруховий центри мозку, використовували пропофол-НОВО (PROPOFOL-NOVO ТОВ фірма «Новофарм-Біоситез», Україна), що реально застосовується в сучасній медицині та ветеринарії як наркозний препарат [9–11]. Оцінку аналептичного (пробуджуючого) ефекту проводили порівняно з класичним комбінованим аналептиком сульфокамфокаїном (СКК), що стимулює дихальний і судиноруховий центри довгастого мозку [5]. Оптимальні дози ПН (120 мг/кг), СКК (20 мг/кг), Гетерозидів-21 та -31 (2 мг/кг) були встановлені експериментально шляхом титрування доз [10–13].

Мишей утримували в пластикових клітках на стандартному раціоні харчування з вільним доступом до води в умовах Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ відповідно до санітарно-гігієнічних норм ($t = 19\text{--}24\text{ }^{\circ}\text{C}$, вологість не більше ніж 50 %, природний світловий режим «день-ніч») [14]. Усі дослідження були виконані відповідно до вимог «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження лікарських засобів», «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [15, 16].

У дослідженні тварин розділили на 4 групи ($n = 6$). Спочатку всім тваринам внутрішньоочеревинно вводили ПН [10, 11]. Контрольною вважали першу групу мишей, що отримували тільки ПН. Інші досліджувані речовини та препарат порівняння також вводили внутрішньоочеревинно після того, як

тварини входили в третю фазу наркозу (знерухомлене бічне положення). Друга та третя групи отримували субстанції, що вивчаються, а саме Гетерозид-21 та Гетерозид-31 відповідно. Четверта група – СКК [12,13].

Тривалість наркозу (ТН) показувала ефективність усіх досліджуваних речовин. Частота дихальних рухів за хвилину (ЧДР/хв) у різних фазах наркозу до та після введення пробуджуючих препаратів вказувала на вплив досліджуваних речовин на дихальний центр. Показники ТН і ЧДР/хв у мишей з 1-ї групи вважали контрольними, а дослідні групи порівнювали з ними [11–13].

ЧДР враховували протягом 60 с. Відлік часу починався одразу з прийняття мишами бокового положення (БП) (ЧДР 1), та кожні наступні 10 хв (відповідно ЧДР 2 – ЧДР 9). Введення Гетерозиду-21, Гетерозиду-31 та СКК у відповідних групах проводили на піку наркозу (31 хв) відразу після підрахунку ЧДР 4. Останній вимір ЧДР здійснювали після повного пробудження (прийняття мишами положення на чотирьох лапах) [11, 12]. Після чого починали оцінювали психомоторний стан тварин (дезорієнтованість або цілеспрямованість рухів), фізіологічні та інші реакції (сечовиділення, дефекація), рівень їхньої адаптації після наркозу (гіперактивність або загальмованість, цікавість або її відсутність до їжі та води) [12, 13]. Достовірність усіх результатів оцінювали за програмою Statistica 10.0, використовуючи дисперсійний аналіз ANOVA, критерії

Крускала–Уоліса та Ньюмана–Кейлса [17].

Результати та їх обговорення. Серед досліджуваних субстанцій (табл. 1) Гетерозид-21 і Гетерозид-31 проявили виражений пробуджуючий ефект, що в подальшому неодноразово статистично достовірно відтворювався. Максимальна ефективність (26,2 %) вірогідно досягалася Гетерозидом-21 у дозі 2 мг / кг, у той час як Гетерозид-31 у такій самій дозі трохи поступався першому та вірогідно скорочував тривалість наркозу на 24,7 %. Найефективнішим виявився класичний аналептик СКК, який в оптимальній дозі вірогідно прискорював пробудження тварин на 36 %.

Таким чином, обидва Гетерозиди в концентрації в 10 разів меншій за СКК за пробуджуючою активністю не значуще поступалися йому лише на 9,8 і 11,2 % відповідно, що свідчить про перспективність похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів для пошуку оригінальних аналептиків.

Порівняння результатів ЧДР у різних фазах ПН з ТН (табл. 2) показало, що після введення ПН ЧДР 1 – ЧДР 4 знижується відповідно з 81,0; 74,5; 66,5 ДР / хв, досягаючи мінімуму 60,5 ДР / хв (пік наркозу) у контрольній групі на 30–40-й хв наркозу. Після введення Гетерозидів-21, -31 і СКК протягом 10 хв відзначалося суттєве збільшення ЧДР 5 ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю на 20,2; 21,8 і 37,1 % відповідно. Потім показники ЧДР розподілились у наступній послідовності для Гетерозиду-21, Гетерозиду-31 і СКК: ЧДР 6 вірогідно ($p < 0,05$)

Таблиця 1

Середня тривалість наркозу та пробуджуючий ефект досліджуваних речовин на моделі пропופолового наркозу в мишей (n = 6)

Група	Середня тривалість наркозу		Пробуджуючий ефект, %
Наркоз (пропофол, контроль)	74 хв 55 с (4494,5 ± 191,9)	100 %	0
Наркоз + Гетерозид-21	55 хв 15 с (3315,2 ± 238,6*)	73,8 %	26,2
Наркоз + Гетерозид-31	56 хв 20 с (3379,9 ± 182,7*)	75,2 %	24,7
Наркоз + Сульфокамфокаїн	47 хв 57 с (2876,5 ± 6,1*)	64,0 %	36
p	0,00006		

Примітка. p – рівень статистичної значущості при порівнянні вибірок за допомогою дисперсного аналізу ANOVA, *рівень статистичної значущості при порівнянні вибірок досліджуваних груп з групою контролю за допомогою критерію Ньюмана-Кейлса, $p < 0,05$, n – кількість мишей у групі.

збільшувався на 6,9; 11,8 і 29,2 % відповідно; ЧДР 7 – на 9,9; 7,9 і 5,3 %; ЧДР 8 вимірювався тільки для групи Гетерозиду-31 – складав на 3,2 % менше за групу контролю, процентний показник для групи Гетерозиду-21 та СКК уже був відсутній, бо всі миші цих груп до цього часу вже прокинулися. ЧДР 9 вимірювався тільки в групі контролю, оскільки миші інших груп до цього часу вже прокинулися. Звертає на себе увагу той факт, що після введення Гетерозидів-21, -31 уже протягом 10 хв ЧДР 5 достовірно ($p < 0,05$) збільшується порівняно з контрольною групою, досягаючи максимуму (85 ДР/хв) у групі СКК, що свідчить про перевагу СКК за швидкістю стимуляції ДЦ перед обома Гетерозидами (рисунок). Подальша синхронна стабілізація ЧДР під впливом СКК і Гетерозидів-21, -31 відбувалася вже на 50-й хв (ЧДР 6), що відповідало стартовому рівню ЧДР БП, після чого відбувалося повільне пробудження тварин. Зіставлення показників ЧДР 7, ЧДР 8 і ЧДР 9 свідчить про те, що ЧДР 9 контрольної групи (78 ДР/хв) навіть після повного пробудження (74 хв 55 с) так і

не досягла стартового рівня ЧДР БП (81 ДР/хв).

Групи мишей Гетерозиду-21 та Гетерозиду-31 одразу після пробудження характеризувалися доброю координацією рухів (переміщення по прямій лінії в швидкому темпі), активним вживанням води та їжі та посиленням діурезу в післянаркозний період. Миші з групи, яка отримувала СКК, після повного пробудження переміщувалися повільніше з частими падіннями, найчастіше по периметру клітки, без особливої цікавості до води та їжі, сечовипускання було рідким, а потім вони зовсім впадали у сплячку (тривалістю близько 1 год).

Тварини контрольної групи після пробудження від ПН (74 хв 55 с) тривалий час були загальмовані та дезорієнтовані (завмирили або повільно переміщалися, падали з одного боку на інший, здійснювали багато кругових рухів, у них повністю був відсутній інтерес до води та їжі), і через деякий час вони також впадали в тривалий сон (1–2 год).

Наведені спостереження динаміки ЧДР і поведінкових реакцій повністю збігаються з класичним симптомокомплексом післянаркозної інтоксикації про-

Таблиця 2

Частота дихальних рухів у мишей на моделі пропофолового наркозу під впливом досліджуваних речовин, ДР/хв

Група	Наркоз (пропофол, контроль)	Наркоз + Гетерозид-21	Наркоз + Гетерозид-31	Наркоз + Сульфо-камфокаїн	P
ЧДР1	81 (75,5; 83,5) (n = 24)				-
ЧДР 2	74,5 (69; 77) (n = 24)				-
ЧДР 3	66,5 (63; 71) (n = 24)				-
ЧДР 4	60,5 (60; 85,5) (n = 24)				-
ЧДР 5	62 (58; 65) (n = 6)	74,5 (73; 75)*/** (n = 6)	75,5 (75; 77)*/** (n = 6)	85 (83; 89)* (n = 6)	0,0002
ЧДР 6	72 (70; 73) (n = 6)	77 (76,5; 77,5)*/** (n = 4)	80,5 (79; 81)*/** (n = 6)	93 (82; 95)* (n = 3)	0,0014
ЧДР 7	76 (75; 76) (n = 6)	83,5 (82; 85) (n = 2)	82 (78; 83)* (n = 3)	80 (80; 80)* (n = 2)	0,0236
ЧДР 8	78 (77; 78) (n = 5)	(n = 0)	75,5 (76; 79) (n = 2)	(n = 0)	1,0000
ЧДР 9	78 (76; 80) (n = 2)	(n = 0)	(n = 0)	(n = 0)	1,0000

Примітка. p – рівень статистичної значущості за порівняння вибірок за допомогою дисперсного аналізу ANOVA, * $p < 0,05$ у разі порівняння вибірок досліджуваних груп з групою контролю (критерій Крускал-Уоліса), ** $p < 0,05$ у разі порівняння вибірок групи Гетерозид-21 і групи Гетерозид-31 з групою СКК (критерій Крускал-Уоліса), n – кількість мишей у групі.

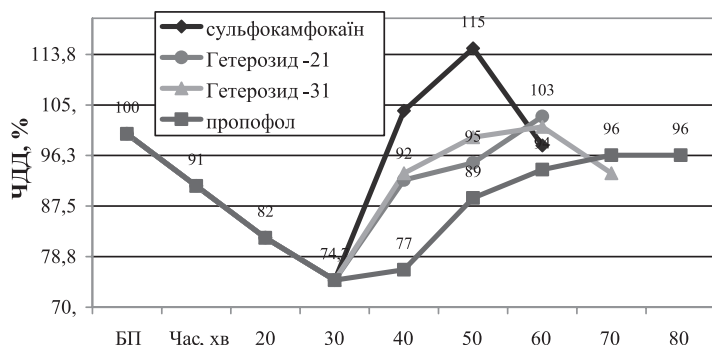


Рисунок. Динаміка частоти дихання в мишей за умов пропофолового наркозу та під впливом досліджуваних субстанцій

Примітка. БП – бічне положення

пофолом, який пригнічує ЦНС загалом і дихальний центр зокрема [9–11, 14], а також пробуджуючими властивостями класичного аналептика – СКК [3, 5, 6], що експериментально підтверджує адекватність застосованої моделі ПН і дозволяє об'єктивно оцінювати вплив оригінальних речовин і класичних аналептиків на ЦНС і дихальний центр.

Висновки

1. Модель ПН дозволяє порівнювати ефективність класичних препаратів

та оригінальних речовин за ознаками пробуджуючого ефекту та впливу на ДЦ і може рекомендуватися як стандарт для цілеспрямованого пошуку аналептиків.

2. Встановлено, що на моделі ПН у мишей сполуки Гетерозид-21 та Гетерозид-31 майже не поступаються за аналептичною активністю СКК, але мають значну перевагу в дозі.

3. Похідні сірко- та азотвмісних гетероциклів є перспективними для пошуку оригінальних аналептиків.

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства Т. 1 / М. Д. Машковский. – Москва, 2000.
2. Харкевич Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич. – Москва, 2001.
3. Дроговоз С. М. Фармакология в помощь студенту, провизору и врачу: учебник-справочник / С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, Е. Г. Щекина. – Харьков : Титул, 2013. – 900 с.
4. Слабкий Г. О. Аналіз взаємозв'язку анестезіологічних факторів і летальності у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії обласних лікарень України / Г. О. Слабкий, Р. М. Федосюк, О. М. Ковальова // Світ медицини та біології. – 2009. – № 3. – С. 35–43.
5. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/info/13424/sulfokamfokain-darnitsa/>
6. Шабанов А. Н. Справочник фельдшера / А. Н. Шабанов. – Москва : «Медицина» 1976. – 678 с.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. В. Миронов, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильева [и др.]. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.
8. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
9. Режим доступа: <https://compendium.com.ua/akt/80/2110/propofolum/>
10. Jibran Y Khokhar Drug Metabolism within the Brain Changes Drug Response: Selective Manipulation of Brain CYP2B Alters Propofol Effects / Jibran Y Khokhar, Rachel F Tyndale // Neuropsychopharmacology. – 2011. V. 36 (3). – P. 692–700, PMID: PMC3055692, PMID: 21107310. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3055692/>
11. Кабачная И. В. Пробуждающее действие Гетерозида-321 на модели пропофолового наркоза / И. В. Кабачная, Н. Ю. Палагина, О. М. Стороженко // Тезисы XII Межвузовской научно-практической конференции с международным участием «Роль молодежи в развитии медицинской науки», 28 апреля 2017. – Душанбе, 2017. – С. 302.
12. Патент UA 121609 на корисну модель, МПКG09B 23/00 (2017.01) / Заявка № и 2017 06266 від 19.06.17 / Спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних біологічно активних сполук з аналептичною активністю на моделі кетамінового наркозу / І. В. Кабачна, С. М. Дроговоз, В. І. Кабачний – № и 2017 06212; заявл. 27.06.2017 №256; опубл. 11.12.2017. – Бюл. №23, 2017. – 13 с.
13. Патент UA 122200 на корисну модель, МПК 2017.01, G01N 33/15 (2006/01), A61D 7/00, A61B 5/11 (2006/01), A61B 5/113 (2006/01) / Заявка № и 2017 07292 від 11.07.2017 / Спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних біологічно активних сполук з аналептичною активністю

на моделі алкогольного наркозу / І. В. Кабачна, С. М. Дроговоз, В. І. Кабачний – № 11.07.2017 07292; заявл. 11.07.2017 №283; опубл. 26.12.2017. – Бюл. №24, 2017. – 13 с.

14. Tanja Karen. Effect of Propofol in the Immature Rat Brain on Short- and Long-Term Neurodevelopmental Outcome / Gerald W. Schlager, Ivo Bendix, Marco Siffringer, Ralf Herrmann, Christos Pantazis, David Enot, Matthias Keller, Thoralf Kerner, Ursula Felderhoff-Mueser // PLoS One. – 2013. – V. 8 (5): e64480, PMID: PMC3667818, PMID: 23737984. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667818/>
15. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідах // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2003. – № 2 (22). – С. 108–109.
16. Deacon R. M. Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments / R. M. Deacon // Nature Protocols. – 2006. – V. 1, № 2. – Р. 936–946.
17. Прозоровский В. Б. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В. Б. Прозоровский // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Москва : Ремедиум, 2005. – С. 763–827.

І. В. Кабачна, С. М. Дроговоз, В. І. Кабачний

Дослідження аналептичної активності похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів на моделі пропофолового наркозу

Обмежений арсенал аналептиків, що не поповнювався понад 50 років, не спроможний задовільнити потреби реаніматології екстремальних станів, які пов'язані з пригніченням функцій ЦНС. Певною мірою це зумовлено відсутністю стандартизованих моделей фармакологічного скринінгу.

Мета дослідження – цілеспрямований пошук перспективних субстанцій з аналептичною дією серед похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів на розробленій моделі пропофолового наркозу (ПН).

Дослідження проводили на самцях білих нелінійних мишей шляхом внутрішньочеревинного введення досліджуваних речовин на піку наркозного сну. Як засіб, що пригнічує дихальний і судиноруховий центри мозку, використовували пропофол. Оцінку аналептичного (пробуджуючого) ефекту гетерозидів проводили порівняно з класичним комбінованим аналептиком сульфокамфокаїном (СКК). Оптимальні дози пропофолу (120 мг/кг), СКК (20 мг/кг), Гетерозидів-21 та -31 (2 мг/кг) були встановлені експериментально шляхом титрування доз.

Ефективність досліджуваних речовин оцінювали за тривалістю ПН. Вплив на дихальний центр визначали за частотою дихальних рухів за хвилину (ЧДР/хв) у різних фазах наркозу до та після введення пробуджуючих препаратів.

Встановлено, що СКК прискорював пробудження тварин на 36 %. Гетерозиди -21, -31 у дозі, у 10 разів меншій, ніж СКК поступалися йому відповідно на 9,8 і 11,2 % ($p > 0,05$). Під впливом досліджуваних речовин уже протягом 10 хв ЧДР вірогідно ($p < 0,05$) збільшилася порівняно з контрольною групою, досягаючи максимуму (85 ДР/хв) у групі СКК, що свідчить про певну ($p > 0,05$) перевагу СКК за швидкістю стимуляції дихального центру перед обома Гетерозидами (на 17 і 16 % відповідно).

Апробована модель ПН дозволяє порівнювати ефективність класичних препаратів й оригінальних речовин за ознаками пробуджуючого ефекту та впливу на дихальний центр ЦНС, що дозволяє рекомендувати її як стандарт для цілеспрямованого пошуку аналептиків. Результати досліджень Гетерозидів підтверджують запропонованість запропонованої моделі скринінгу та перспективність пошуку ефективних аналептиків серед похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів.

Ключові слова: наркоз, пропофол, аналептики, гетерозид, реанімація, пробуджуючий ефект, дихальний центр, частота дихання

И. В. Кабачная, С. М. Дроговоз, В. И. Кабачный

Исследование аналептической активности производных серо- и азотсодержащих гетероциклов на модели пропофолового наркоза

Ограниченный арсенал аналептиков, который не пополнялся более 50 лет, не способен удовлетворить потребности реаниматологии экстремальных состояний, связанных с угнетением функций ЦНС. В определенной степени это обусловлено отсутствием стандартизированных моделей фармакологического скрининга.

Цель исследования – целенаправленный поиск перспективных субстанций с аналептическим действием среди производных серо- и азотсодержащих гетероциклов на разработанной модели пропофолового наркоза (ПН).

Исследования проводили на самцах белых нелинейных мышей путем внутрибрюшинного введения исследуемых веществ на пике наркозного сна. В качестве средства, угнетающего дыхательный и сосудодвигательный центры мозга, использовали пропофол. Оценку аналептического (пробуждающего) эффекта Гетерозидов проводили по сравнению с классическим комбинированным аналептиком Сульфокамфокаином (СКК). Оптимальные дозы пропофолу (120 мг/кг), СКК (20 мг/кг), Гетерозидов-21 и -31 (2 мг/кг) были установлены экспериментально путем титрования доз.

Эффективность исследуемых веществ оценивали по продолжительности ПН. Влияние на дыхательный центр определяли по частоте дыхательных движений в минуту (ЧДД/мин) в разных фазах наркоза до и после введения пробуждающих препаратов.

Установлено, что СКК ускорял пробуждения животных на 36 %. Гетерозиды -21, -31 в дозе, в 10 раз меньше, чем СКК уступали ему соответственно на 9,8 и 11,2 % ($p > 0,05$). Под влиянием исследуемых веществ уже в течение 10 минут ЧДД достоверно ($p < 0,05$) увеличилась по сравнению с контрольной группой, достигая максимума (85 ДД/мин) в группе СКК, что свидетельствует о некотором преимуществе СКК по скорости стимуляции дыхательного центра по сравнению с обоими Гетерозидами (на 17 и 16 % ($p > 0,05$) соответственно).

Апробированная модель ПН позволяет сравнивать эффективность классических препаратов и оригинальных веществ по признакам пробуждающего эффекта и влияния на дыхательный центр ЦНС, что позволяет рекомендовать ее в качестве стандарта для целенаправленного поиска аналептиков. Результаты исследований Гетерозидов подтверждают воспроизводимость предлагаемой модели скрининга и перспективность поиска эффективных аналептиков среди производных серо- и азотсодержащих гетероциклов.

Ключевые слова: наркоз, пропофол, аналептики, гетерозид, реанимация, пробуждающий эффект, дыхательный центр, частота дыхания

I. V. Kabachna, S. M. Drogovoz, V. I. Kabachnyy

Investigation of analeptic activity of sulfur- and nitrogen- containing heterocycles derivatives on the model of propofol anesthesia

The limited arsenal of analeptics, which has not replenished for more than 50 years, is not able to meet the needs of resuscitation of extreme conditions associated with depression of CNS functions. To a certain extent, this is due to the lack of standardized models for pharmacological screening.

The purpose of the study was to test the developed model of propofol anesthesia for the purposeful search for promising substances with an analeptic effect among the derivatives of sulfur and nitrogen containing heterocycles.

Studies were conducted on males of white nonlinear mice by intraperitoneal administration of the test substances at the peak of anesthetic sleep. Propofol was used as a means of suppressing the respiratory and vascular motor centers of the brain. The estimation of the analeptic (awakening) effect of Heterocides was carried out in comparison with the classical combined analeptic Sulfocamphocaine (SCC). Optimal doses of propofol (120 mg/kg), SCC (20 mg/kg), Heterocide-21 and -31 (2 mg/kg) were determined experimentally by titration of doses.

The efficacy of the test substances was evaluated by the duration of propofol anesthesia. Influence on the respiratory center was determined by the frequency of respiratory movements per minute (FRM/min) in different phases of anesthesia before and after the administration of the awakening drugs.

It was found that SCC accelerated animal awaking by 36 %. Heterocides -21, -31 in a dose 10 times less than that of SCC, concede to it, respectively, by 9,8 and 11,2 % ($p > 0,05$). Under the influence of the substances which are studied, within 10 min, the FRM was significantly ($p < 0,05$) higher in comparison with the control group, reaching a maximum (85 RM/min) in the SCC group, indicating a statistically unreliable ($p > 0,05$) advantage SCC on the rate of stimulation of respiratory center in comparison with both Heterocides (by 17 and 16 %, respectively).

The tested model of propofol anesthesia allows to compare the effectiveness of classical drugs and original substances on the basis of the signs of awakening effect and influence on the respiratory center of the central nervous system, which allows it to be recommended as a standard for the purposeful search for analeptics. The results of the Heterocide studies confirm the reproducibility of the proposed screening model and the prospect of new effective analeptics among the derivatives of the sulfur and nitrogen containing heterocycles.

Key words: anesthesia, propofol, analeptics, Heterocide, resuscitation, awakening effect, respiratory center, respiratory rate

ORCID співавторів:

Кабачна І. В. ORCID № 0000-0002-5668-4216

Дроговоз С. М. ORCID № 0000-0002-9997-2197

Кабачний В. І. ORCID № 0000-0001-8620-2225

Надійшла: 16 квітня 2018 р.

Контактна особа: Кабачна Ірина Володимирівна, аспірант, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 63, вул. Пушкінська, м. Харків, 61000. Тел.: + 38 067 998 88 11. Електронна пошта: dr.kabachnaya@gmail.com

Т. Л. Гридiна¹, А. С. Федчук², С. С. Басок³, Л. І. Шитикова⁴,
О. А. Грузевський¹, А. Г. Артеменко³, В. Є. Кузьмін³

Виявлення протигрипозної активності бензімідазолів

¹Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України

²Товариство з обмеженою відповідальністю «Науково-дослідний центр БППП», м. Одеса

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

⁴Державна установа «Український науково-дослідний протичумний інститут
імені І. І. Мечникова» Міністерства охорони здоров'я України, м. Одеса

Ключові слова: протівірусна активність,
віруси грипу, бензімідазоли

Респіраторні вірусні інфекції, зокрема, грип, які передаються повітряно-крапельним шляхом, є епідемічно значущими через швидке розповсюдження серед великої кількості населення. ВООЗ вважає, що через щорічні епідемічні спалахи на грип у світі вмирають 250–500 тисяч осіб [1]. Окрім того, такі інфекції часто призводять до загострення хронічних захворювань, зниження імунного статусу організму, виникнення вторинних бактеріальних ускладнень, що взагалі може призводити до синдрому відкладеної смерті.

За рекомендаціями ВООЗ сьогодні в разі грипу застосовують інгібітори нейрамінідази, які гальмують вихід вірусу з інфікованих клітин і запобігають проникненню дочірніх віріонів до здорових клітин, попереджаючи процес розвитку й розповсюдження інфекції [2, 3]. За грипу А рекомендованими ВООЗ препаратами також залишаються похідні адамантанів [4, 5], які є селективними блокаторами М₂-каналів і гальмують синтез М-білка вірусу грипу, що призводить до порушення усього процесу репродукції та збирання повноцінних віріонів, не спричиняючи віруліцидної дії й не впливаючи на адсорбційну властивість вірусу грипу в чутливих клітинах.

Однак циркулюючі штами, які виділені з організму людини, швидко стають стійкими до рекомендованих ВООЗ препаратів [6–8].

Переважна роль у боротьбі з розвитком епідемій, що викликані збудниками грипу, безперечно, належить вакцинації, однак створення та реєстрація нових вакцин потребують додаткового часу. Тому важливим й ефективним засобом для боротьби з грипою інфекцією повинно бути створення резерву хіміотерапевтичних препаратів, які швидко можуть бути застосованими в разі підйому захворюваності на цю інфекцію [9]. У зв'язку з цим ВООЗ як функціональну стратегію пом'якшення наслідків можливої пандемії грипу рекомендує створення запасів протівірусних препаратів проти цього збудника [10].

Особливий інтерес у цьому плані представляє клас гетероциклічних сполук – імідазоли та бензімідазоли. Серед них відомі різноманітні лікарські засоби, що мають широкий спектр біологічної активності, а саме: антимикробну, антибактеріальну, протипухлинну, антигельмінтну та ін. Вони також проявляють антивірусну дію стосовно різних видів вірусів (герпесу, Еболи, Ласса, коронавірусу SARS). Тому пошук протівірусних агентів серед похідних імідазолів і бензімідазолів є перспективним та актуальним напрямом досліджень [11–14].

Розробка нових хіміотерапевтичних препаратів для протигрипозної терапії є складним і тривалим процесом, особливо за використання звичайного скринінгу перспективних препаратів серед відомих або нових синтезованих хімічних сполук. Удосконалити й прискори-

ти цей процес можна за допомогою певних підходів з використанням новітніх комп'ютерних технологій. Саме такими підходами є використання HIT QSAR [15]. У наших попередніх дослідженнях було побудовано навчаючу вибірку, за допомогою якої здійснювалося моделювання перспективних протівірусних сполук і прогнозування їхньої протигрипозної активності [16]. Детальний опис моделей QSAR і результатів прогнозу протівірусної активності сполук буде здійснено в наступній публікації, що готується до друку.

У цій роботі наведено результати експериментальних досліджень активності

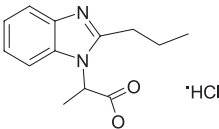
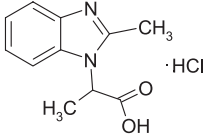
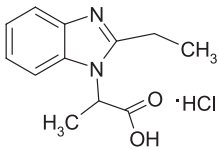
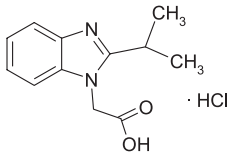
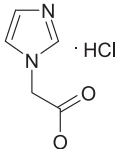
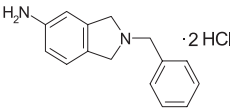
сполук, що були відібрані після здійснення QSAR-аналізу як перспективні, та проведений їхній синтез (табл. 1).

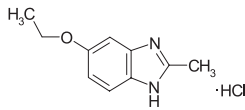
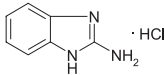
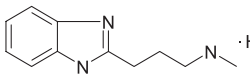
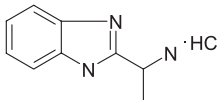
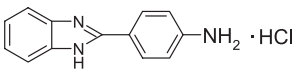
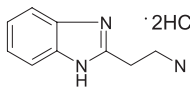
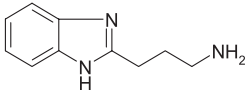
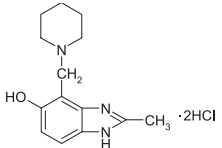
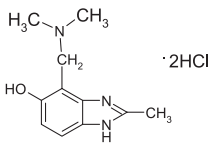
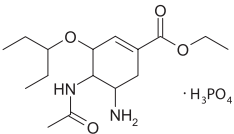
Стратегія синтезу включала як використання відомих сучасних підходів з арсеналу синтетичної органічної хімії, так і певний рівень авторських доробок, спрямований на синтез відібраних сполук. Відомі методи органічного синтезу дозволили вільно працювати зі структурними фрагментами, які відповідають за біологічну активність кінцевого продукту за теоретичними розрахунками.

Мета дослідження – синтез і визначення протигрипозної активності похідних

Таблиця 1

Пригнічення репродукції вірусів грипу штамів А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1), а також вірусу грипу птахів H5N3 на культурі тканини хоріон-алантоїсних оболонок

Код сполуки	Молекулярна вага	Структура сполуки	Пригнічення репродукції штаму вірусу грипу (в Іg)		
			H3N2	H1N1	H5N3
BSS5	268,74		0,17	0,5	н/д
BSS6	240,69		-0,08	-0,58	н/д
BSS7	254,72		0,5	0	н/д
BSS8	254,72		0,08	-0,5	н/д
BSS9	162,58		0,5	0,25	н/д
ChD-72	297,23		н/д	3,58	н/д

Код сполуки	Молекулярна вага	Структура сполуки	Пригнічення репродукції штаму вірусу грипу (в Іg)		
			H3N2	H1N1	H5N3
ChD-3	212,68		-1,42	н/д	0,42
stcu1256	169,61		н/д	н/д	0,58
stcu1126	225,72		0,92	0,75	0,75
stcu1129	197,67		2,75	1,08	0,58
ChD-25	245,71		3,33	2,67	3,42
stcu1115a	234,13		-0,42	н/д	н/д
stcu1116	175,24		-0,42	н/д	н/д
stcu1166	318,25		5,17	4,08	3,83
stcu1160	279,18		3,83	4,0	3,33
Таміфлю-референс	410,41		4,17	4,17	3,75

бензімідазолу, структури яких попередньо відібрані за допомогою QSAR-технологій.

Матеріали та методи. Процедури визначення рівня противірусної активності сполук проти вірусів грипу людини та птахів передувало визначення рівня їхньої токсичності на культурі

тканини хоріон-алантоїсних оболонок (ХАО) 11–14-добових курячих ембріонів та культурі перещеплюваних клітин MDCK [17]. За максимально стерпну концентрацію (МСК) сполук на культурі тканини ХАО приймали концентрацію речовин, яка викликала загибель менше ніж 50 відсотків фраг-

ментів ХАО, а на перещеплюваній культурі клітин MDCK – кількість препарату, що викликала цитопатичну дегенерацію менше ніж 50 відсотків клітин.

Протигрипозну активність сполук досліджували стосовно штамів вірусу грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1), а також вірусу грипу птахів H5N3 з використанням культури тканини ХАО [17].

Сполуки розчиняли в ДМСО (у кінцевій концентрації 1 %), а потім у підтримуючому середовищі в кінцевій концентрації 1 мкмоль/л. Після доведення рН розчину до фізіологічного значення (рН 7,2–7,4) визначали протигрипозну активність препарату. Вірусовміщуючу рідину з попередньо визначеним інфекційним титром розводили середовищем, яке містило (дослід) або не містило досліджувану сполуку (контроль). Фрагменти ХАО, які прикріплені до шкаралупи та розміщені в лунках полістиролових панелей, інфікували розведеннями вірусовміщуючої рідини на підтримуючому середовищі ХАО не нижче ніж 100 ТІД₅₀. Після 24 год термостатування за 37 °С окремо контрольні та дослідні зразки поєднували та визначали в них титр інфекційного вірусу. Тобто, визначали найбільше розведення вірусовміщуючої рідини, за якого відбувається репродукція вірусу. З цією метою десятиразовими розведеннями цих зразків інфікували фрагменти ХАО, які розміщені в лунках полістиролових панелей. Панелі розташовували в термостаті за 37 °С. Після 48 год термостатування наявність вірусу в лунках визначали за результатами реакції гемаглютинації (РГА) [17].

Оцінку противірусної активності синтезованих сполук у нетоксичних дозах стосовно вірусів грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1) проводили також відповідно до загальноприйнятої методики з використанням методу гальмування розвитку вірус-індукованого цитопатичного ефекту на клітинній культурі MDCK [17]. Моношарову культуру клітин MDCK, яку вирощували протягом 24 год у 96-лункових планшетах, двічі

відмивали від ростового середовища розчином Хенкса. Сполуки розчиняли ДМСО (у кінцевій концентрації 1 %), а потім на підтримуючому середовищі DMEM. У лунки вносили серійні десятиразові розведення вірус-вміщуючої рідини на підтримуючому середовищі, яке містило (дослід) або не містило (контроль) досліджувану сполуку. Оцінку противірусної активності проводили через 48 год за наявності вірус-індукованої цитопатичної дії моношару клітин з використанням інтравертного мікроскопа Leica DM IL.

Розрахунок тканьової інгібуючої дози (ТІД₅₀) в експериментах *in vitro* проводили за методом Кербера в модифікації І. П. Ашмаріна за формулою [18]:

$$\lg \text{ТІД}_{50} = L - d(S - 0,5),$$

де L – початкове розведення в досліді;
d – різниця між послідовними lg розведень;

S – сума пропорцій тест-об'єктів, які дали позитивний результат.

Статистичну значущість результатів визначали за непараметричним критерієм знаків для пов'язаних вибірок (Р за К. З.) [19].

Результати та їх обговорення. Для експериментального визначення противірусної активності були відібрані сполуки, які мали прогнозований рівень активності на рівні активності відомих протигрипозних препаратів (таміфлю та ремантадину). Як референс-препарат використовували таміфлю фірми виробника Хоффманн-Ля Рош (Швейцарія), міжнародна назва – озельтамівір. Результати визначення противірусної активності досліджуваних сполук у кінцевій концентрації 1 мкмоль/л відносно всіх досліджуваних штамів вірусу грипу з використанням культури тканини ХАО наведено в таблиці 1.

Експериментально отримані результати свідчать, що сполуки BSS6, BSS8, ChD-3, stcu1115a, stcu1116 не тільки не зменшували репродукцію досліджуваних штамів на тканинній культурі ХАО, але й могли сприяти розмноженню вірусу на цій культурі клітин (наприклад, сполуки ChD-3, stcu1115a, stcu1116).

Сполуки BSS5, BSS9, stcu1256, stcu1126 мали незначний рівень протівірусної активності стосовно збудників грипу та зменшували репродукцію досліджуваних штамів на тканинній культурі ХАО на 0,5 – 0,9 lg ТІД₅₀.

Сполуки ChD-25, stcu1129, stcu1160, stcu1166 виявили статистично значущий ($p < 0,05$ за К. З.) рівень показника пригнічення репродукції досліджуваних штамів на тканинній культурі ХАО, який становив 2,75 – 5,15 lg ТІД₅₀. Ці показники відповідають прогнозованим. Крім того, активність цих сполук була на рівні активності референс-препарату таміфлю – 3,75–4,17 lg ТІД₅₀.

Таким чином, можна відзначити, що похідні оцтової та 2-пропіонової кислот (BSS5, BSS6, BSS7, BSS8, BSS9) практично не мали активності відносно досліджуваних штамів грипу. Достатньо високу активність виявили 2-заміщені аміноалкіл(арил)бензімідазоли (ChD-25, stcu1129), найбільшу – 2-метил-4-діалкіламіноалкіл-5-гідроксибензімідазоли (stcu1160, stcu1166).

Для подальшого дослідження на моделі культури клітин MDCK у першу чергу були відібрані сполуки, які проявили протівірусну активність стосовно вірусів грипу людини, а також спо-

луки з низьким рівнем токсичності на моделі клітин MDCK. Це сполуки BSS5, BSS9, stcu1256, stcu1126, ChD-25, stcu1129, stcu1160, stcu1166, а також stcu1115a, stcu1115, stcu1116. На моделі перещеплюваних клітин MDCK протівірусну активність досліджуваних речовин визначали в мінімальній активній концентрації (МАК). Попереднє визначення МСК дозволило розрахувати показник хіміотерапевтичного індексу (ХТІ), який є співвідношенням МСК/МАК.

Слід зазначити, що крім сполуки BSS5, яка не проявила специфічної активності, усі відібрані препарати мали певний рівень протигрипозної активності стосовно обох досліджуваних штамів вірусів грипу на рівні з активністю референс-препарату (табл. 2).

Варто зауважити, що серед відібраних для подальшого дослідження препаратів, сполука BSS5 не виявила протівірусної активності й на культурі клітин MDCK, а stcu1116 мала низький рівень протівірусної активності. Сім сполук (stcu1166, stcu1160, stcu1126, ChD-25, stcu1129, Stcu1115, Stcu1115a) мали достатньо високий рівень протигрипозної активності, який знаходився на рівні протівірусної активності референс-препарату. Сполука ChD-72 про-

Таблиця 2

Пригнічення репродукції вірусів грипу штамів А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1) на культурі клітин MDCK

Код сполуки	Молекулярна вага	Максимально стерпна концентрація, мкмоль/л	Мінімальноактивна концентрація, мкмоль/л	Пригнічення репродукції штаму вірусу грипу, в lg		Хіміотерапевтичний індекс
				H3N2	H1N1	
BSS5	268,74	4,0	4,0	-1,0	-1,2	-1
ChD-72	297,23	1,5	0,5	4,0	0,4	3
stcu1166	318,25	1,5	1,0	3,33	1,8	1,5
stcu1160	279,18	2,0	1,5	3,33	1,4	1,3
stcu1126	225,72	2,0	1,0	3,33	1,8	1,5
ChD-25	245,71	1,0	0,5	3,5	2,0	2
stcu1129	197,67	3,0	1,0	3,0	2,0	3
Stcu1115	161,21	4,0	1,0	3,6	3,0	4
Stcu1115a	234,13	8,0	2,0	2,66	1,4	4
Stcu1116	175,24	2,0	2,0	1,0	1,1	1
Таміфлю	410,41	1,0	0,5	4,33	3,33	2

являла високу активність до штаму вірусів грипу А/Гонконг/1/68 (H3N2) і низьку до штаму вірусу грипу А/PR/8/34 (H1N1).

Для сполук Stcu1115, Stcu1115a ХТІ складав 4, для stcu1129 – 3, а для ChD-25 – 2, який знаходився на рівні цього показника в таміфлю – 2. Достатньо високий рівень активності проявили 2-метил-4-діалкіламіноалкіл-5-гідроксибензімідазоли (stcu1160, stcu1166) та 2-заміщені аміноалкіл(арил) бензімідазоли, серед яких максимальну активність мали (Stcu1115, Stcu1115a), в яких діалкіламіноалкільний замісник мав довший карбоновий ланцюг.

Також варто підкреслити, що найбільший внесок у прояв протигрипозної активності дає природа замісників у другому, четвертому та п'ятому положеннях бензімідазольного циклу, у той час, як замісники в першому положенні нівелюють прояв будь-якої активності.

Таким чином, вивчені сполуки з високим рівнем протигрипозної активності та високим ХТІ є достатньо перспективними для проведення подальших досліджень їхніх властивостей на моделях *in vivo*.

Висновки

1. Відібрано з використанням QSAR-технологій структури похідних бензімідазолів, в яких передбачався пев-

ний рівень противірусної активності до штамів вірусу грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1), а також вірусу грипу птахів H5N3.

2. Здійснено синтез відібраних сполук і вивчено їхню противірусну активність. Експериментально підтверджена прогнозована противірусна активність у третини синтезованих сполук.
3. Установлено, що серед досліджених сполук високий рівень противірусної активності відносно штамів вірусу грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1), а також вірусу грипу птахів H5N3 на двох моделях клітинних культур, який знаходиться на рівні активності референс-препарату – таміфлю, мали 2-аміноалкіл(арил)- і 2-метил-4-діалкіламіноалкіл-5-гідроксибензімідазоли.
4. Показано перспективність пошуку протигрипозних агентів серед похідних бензімідазолу.
5. Сполуки з високим рівнем протигрипозної активності та високим хіміотерапевтичним індексом (Stcu1115, Stcu1115a, ChD-25, stcu1160, stcu1166) є перспективними для подальшого їхнього дослідження на моделях *in vivo* з метою створення нових противірусних препаратів.

1. Priority Medicines for Europe and the World: "A Public Health Approach to Innovation", 2013 [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_2Pandemic.pdf?ua=1
2. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. Antiviral medications with activity against influenza viruses are an important adjunct to influenza vaccine in the control of influenza. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
3. Awadalla H. I. Human pandemic threat by H5N1 (avian influenza) / H. I. Awadalla, N. F. El-Kholy // African Journal of Microbiology Research. – 2014. – V. 8, № 5. – P. 406–410.
4. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses, 2010 [Електронний ресурс] / WHO (2010 February) – Режим доступу: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html
5. Drugs in Development for Influenza / D. A. Boltz, J. R. Aldridge Jr., R. G. Webster, E. A. Govorkova // Drugs. – 2010. – V. 70, № 11. – P. 1349–1362.
6. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors / M. Samson, A. Pizzorno, Y. Abed, G. Boivin // Antivir. res. – 2013. – V. 98, № 2. – P. 174–185.
7. Center of Disease Control and Prevention. Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis – North Carolina, 2009 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2009. – V. 58. – P. 969–720.
8. Resistance to Neuraminidase Inhibitors Conferred by an R292K Mutation in a Human Influenza Virus H7N9 Isolate Can Be Masked by a Mixed R/K Viral Population [Електронний ресурс] / H.-L. Yen, J. L. McKimm-Breschkin, K.-T. Choy [et al.] // mBio. – 2013. – V. 4, № 4. – P. e00396-13. – Режим доступу: <http://mbio.asm.org/content/4/4/e00396-13.short>

9. Гридіна Т. Л. Лікування грипу – завжди актуальне питання / Т. Л. Гридіна // Одеський медичний журнал. – 2015. – № 5 (151). – С. 76–80.
10. Hayden F. Developing New Antiviral Agents for Influenza Treatment: What Does the Future Hold? / F. Hayden // Clin. Infect. Dis. – 2009. – V. 48, № 1. – P. S3–S13.
11. Synthesis, antiviral and antitumor activity of 2-substituted-5-amidino-benzimidazoles / K. Starčević, M. Kralj, K. Ester [et al.] // Bioorg. med. chem. – 2007. – V. 15, № 13. – P. 4419–4426.
12. Boiani M. Imidazole and Benzimidazole Derivatives as Chemotherapeutic Agents / M. Boiani, M. González // Mini Rev. Med. Chem. – 2005. – V. 5, № 4. – P. 409–424.
13. Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives / D. Sharma, B. Narasimhan, P. Kumar [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – V. 44, № 6. – P. 2347–2353.
14. Application of real-time PCR for testing antiviral compounds against Lassa virus, SARS coronavirus and Ebola virus *in vitro* / S. Günther, M. Asper, C. Röser [et al.] // Antivir. Res. – 2004. – V. 63, № 3. – P. 209–215.
15. Per aspera ad astra: application of Simplex QSAR approach in antiviral research / E. N. Muratov, A. G. Artemenko, E. V. Varlamova [et al.] // Future medicinal chemistry. – 2010. – V. 2, № 7. – P. 1205–1226.
16. Using HiT QSAR method for modeling of wide spectrum of anti-influenza activity / A. Artemenko, E. Varlamova, L. Ognichenko [et al.] // 20-th EuroQSAR: тез. доп. – Saint Petersburg, Russia, 2014. – P. 148.
17. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ : ВД «Авіцена», 2002. – 567 с.
18. Ашмарин И. П. Вычисление ED_{50} при малом числе подопытных животных / И. П. Ашмарин // Журнал микробиологии. – 1959. – № 2. – С. 102–108
19. Гублер Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. – Ленинград : Медицина, 1973. – 142 с.

Т. Л. Гридіна, А. С. Федчук, С. С. Басок, Л. І. Шитикова, О. А. Грузевський, А. Г. Артеменко, В. Є. Кузьмін

Виявлення протигрипозної активності бензімідазолів

Мета дослідження – синтез і визначення протигрипозної активності похідних бензімідазолу, структури яких попередньо відібрані за допомогою QSAR-технологій.

З використанням QSAR-технологій було відібрано, а в подальшому здійснено синтез похідних бензімідазолів, вивчено їхню протигрипозну активність, яку визначали на культурі тканини хоріон-алантоїсних оболонок 11–14-добових курячих ембріонів і перещеплюваній культурі клітин MDCK. Процедурі визначення протівірусної активності сполук передувало виявлення рівня їхньої токсичності на тих самих моделях клітинних культур.

Встановлено, що серед досліджених сполук високий рівень протівірусної активності відносно штамів вірусу грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1), а також вірусу грипу птахів H5N3 на двох моделях клітинних культур мали 2-аміноалкіл(арил)- і 2-метил-4-діалкіламіноалкіл-5-гідроксibenзімідазоли. Їхня протівірусна дія була на рівні активності референс-препарату – таміфлю. Експериментально підтверджено прогнозовану протівірусну активність у третини синтезованих сполук. Найбільший внесок у прояв протигрипозної активності дає природа замісників у другому, четвертому та п'ятому положеннях бензімідазольного циклу, у той час як замісники в першому положенні невеличкий прояв будь-якої активності. Сполуки з високим рівнем протигрипозної активності, які мали високий хіміотерапевтичний індекс, є перспективними для подальшого дослідження на моделях *in vivo* з метою створення нових протівірусних препаратів.

Ключові слова: протівірусна активність, віруси грипу, бензімідазоли

Т. Л. Гридина, А. С. Федчук, С. С. Басок, Л. И. Шитикова, А. А. Грузевский, А. Г. Артеменко, В. Е. Кузьмин

Выявление противогриппозной активности бензимидазолов

Цель исследования – синтез и определение противогриппозной активности производных бензимидазола, структуры которых предварительно отобраны с помощью QSAR-технологий.

С использованием QSAR-технологий были отобраны, а затем синтезированы производные бензимидазолов, изучена их противогриппозная активность, которую определяли на культуре ткани хоріон-аллантоисных оболочек 11–14-дневных куриных эмбрионов и перевиваемой культуре клеток MDCK. Процедуре определения противовирусной активности предшествовало определение уровня их токсичности на тех же моделях клеточных культур.

Установлено, что среди исследованных соединений высокий уровень противовирусной активности в отношении штаммов вирусов гриппа человека А/Гонконг/1/68 (H3N2) и А/PR/8/34 (H1N1), а также вируса гриппа птиц H5N3 на двух моделях клеточные культуры имели 2-аминоалкіл(арил)- и 2-метил-4-діалкіламіноалкіл-5-гідроксibenзімідазоли. Их протівірусное действие было на уровне активности референс-препарата – таміфлю. Экспериментально подтверждена спрогнозированная противовирусная активность у трети синтезированных соединений. Наиболь-

ший вклад в проявление противогриппозной активности вносит природа заместителей во втором, четвертом и пятом положении бензимидазольного цикла, в то время как заместители в первом положении нивелируют проявление какой-либо активности. Соединения с высоким уровнем противогриппозной активности, которые имели высокий химиотерапевтический индекс, являются перспективными для дальнейшего их исследования на моделях *in vivo* с целью создания новых противовирусных препаратов.

Ключевые слова: противовирусная активность, вирусы гриппа, бензимидазолы

**T. L. Grydina, A. C. Fedchuk, S. S. Basok, L. I. Shitikova, A. A. Hruzevskij,
A. G. Artemenko, V. E. Kuz'min**

Detection of anti-influenza activity of benzoimidazoles

The aim of the present investigation is the synthesis and estimation of the anti-influenza activity of benzoimidazole derivatives which structure have been previously selected using QSAR-technologies.

The benzoimidazole derivatives have been chosen with QSAR-technologies. Then these compounds were synthesized and their anti-influenza activities were studied using the culture of 11–14 day chicken embryos chorion-allantoic membrane and cell culture MDCK. The procedure of the estimation of the antiviral activity was preceded by the determination of the level of their toxicity using the same models of cell cultures.

It was found that among the studied compounds 2-aminoalkyl(aryl)- and 2-methyl-4-dialkylaminoalkyl-5-hydroxybenzoimidazoles show high level of the antiviral activity for the strains of viruses of human influenza A/Hong Kong/1/68 (H3N2) and A/PR/8/34 (H1N1) as well as avian virus H5N3 in two models of the cell cultures. Their antiviral activities were similar to the activity of the reference medicine – tamiflu. The predicted antiviral activities were experimentally confirmed for a third of the compounds synthesized. The maximal contribution into the demonstration of anti-influenza activity was shown by the character of the substitutes in the second, fourth and fifth position of the benzoimidazole cycle while the substitutes in the first position are reducing the demonstration of any activity. The compounds with the high level of anti-influenza activity and high chemical-therapeutic index are promising for their further investigation using *in vivo* models to create novel antiviral agents.

Key words: antiviral activity, influenza viruses, benzoimidazole

Надійшла: 2 квітня 2018 р.

Контактна особа: Гридін Тетяна Леонідівна, кандидат біологічних наук, асистент, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Одеський національний медичний університет, буд. 2, Валіховський провулок, м. Одеса, 65000. Тел.: +38 0 67 489 76 59.
Електронна пошта: tatyana.gridina1207@gmail.com

Л. Б. Іванчик, С. М. Дроговоз, Н. В. Гербіна, А. В. Таран

Фармакологічні властивості нової комбінованої мазі з етонієм

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: мазь, протимікробна, протизапальна, знеболювальна, репаративна активність

Аналіз асортименту мазей для лікування гнійних ран на фармацевтичному ринку України показав, що більшість мазей є монокомпонентними, а до складу комбінованих мазей входять компоненти, які не впливають на більшість ланок ранового процесу [1]. Основними недоліками існуючих мазей є вузькоспрямована дія, що є причиною призначення декількох лікарських засобів і зростання резистентності мікрофлори до існуючих хіміотерапевтичних засобів [2]. Також недостатня ефективність багатьох мазей пов'язана зі складом і мазевою основою, які є не завжди достатньо ефективними в лікуванні гнійних ран [3].

Оскільки асортимент мазей на фармацевтичному ринку не повністю задовольняє потреби клінічної практики, сьогодні актуальними є розробка та впровадження нових високоефективних комбінованих мазей вітчизняного виробництва для лікування ран, зокрема, з антисептиками нового покоління, які відповідають сучасним вимогам та мають широкий спектр фармакологічної дії, а саме: протимікробну, протигрибкову, протизапальну, знеболювальну, репаративну, детоксикаційну на тлі низької токсичності [4].

З урахуванням вищевказаного, на кафедрі заводської технології ліків НФаУ розроблено та запатентовано нову комбіновану мазь, до складу якої увійшли компоненти (на 100 г мазі): етоній – 2,0; тіотріазолін – 2,0; лідокаїну гідрохлорид – 1,0; проксанол-268 – 21,0; поліетиленоксид-400 (ПЕО-400) – 29,0; пропіленгліколь (ПГ) – 45,0 [5].

Мета дослідження – вивчити фармакологічні властивості нової комбінова-

ної мазі з етонієм для лікування ран порівняно з вітчизняними референс-препаратами: мазями Інфларакс (ТОВ «ФК Здоров'я», м. Харків), Левомеколь (ЗАТ «НВЦ Борщагівський ХФЗ», м. Київ) та Офлокаїн (ЗАТ «ФФ Дарниця», м. Київ), які були обрані за спектром фармакологічної дії та показаннями до застосування [1].

Матеріали та методи. Для вивчення протимікробної дії нової мазі з етонієм та порівняння її з референс-препаратами використовували метод дифузії в агар у модифікації колодязів. Як тест-штами застосовували стандартні культури мікроорганізмів з американської типової колекції культур, отримані з ДІСК ім. Л. А. Тарасевича: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. vulgaris* ATCC 4636 та *C. albicans* ATCC 885/653, а також госпітальні штами мікроорганізмів від хворих з гнійно-запальними захворюваннями: *S. aureus* 23, *E. coli* 15, *P. aeruginosa* 39, *P. vulgaris* 59, *K. pneumonia* 6. Вибір тест-штаму проводили з урахуванням структури гнійних ускладнень РП [6]. Мікробне навантаження становило $1 \cdot 10^7$ КУО на 1 мл середовища, що визначали за стандартом McFarland за допомогою приладу Densi-La-Meter. Визначення протимікробної активності мазей проводили на двох шарах щільного живильного середовища, розлитого в чашки Петрі. Нижній шар використовували як «голодне» незасіяне середовище (агар-агар, вода, солі) об'ємом 10 мл, на яке горизонтально ставили 6 тонкостінних стерильних циліндрів з нержавіючої сталі однакової маси та розміру з внутрішнім діаметром 8 мм і висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхнім шаром живильне середовище об'ємом 15 мл, засіяне від-

повідними культурами мікроорганізмів, розплавлене й охолоджене до 40 °С. Для експерименту брали 18–24-год культури вказаних мікроорганізмів та 48-год культури гриба роду *C. albicans*. Після застигання верхнього шару в агарі циліндри виймали стерильним пінцетом і в утворені лунки вносили зразки мазей (0,3 см³). Контрольні лунки заповнювали стерильною водою. Чашки Петрі витримували 30–40 хв за кімнатної температури, після чого інкубували в термостаті протягом 18–24 год (37 °С). Після закінчення інкубації вимірювали діаметр затримки росту мікроорганізмів навколо лунок з внесеною маззю. Досліди повторювали три рази для кожного мікроорганізму.

Про рівень протимікробної активності досліджуваних мазей судили за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки з досліджуваною маззю, оцінюючи її за шкалою: до 10 мм – штам мікроорганізму нечутливий до препарату; 11–15 мм – слабо чутливий штам мікроорганізму до препарату; 15–25 мм – штам мікроорганізму чутливий до препарату; > 25 мм – висока чутливість мікроорганізму до препарату.

Визначення протизапальної активності мазей проводили на моделі неалергічного контактного дерматиту, викликаного скипидаром [7]. В експерименті використано 36 білих безпородних щурів. Виразність протизапальної дії мазей оцінювали за впливом на інтенсивність пошкодження шкіри та визначали за формулою 1:

$$\text{ПЗА} = 100\% - \frac{I_{\text{досл}}}{I_{\text{контр}}} \cdot 100\%, \quad (1)$$

де ПЗА – протизапальна активність, %;
 $I_{\text{досл}}$ – інтенсивність ураження шкіри тварин у дослідній групі, бал;

$I_{\text{контр}}$ – інтенсивність ураження шкіри в групі контрольної патології, бал.

Дослідження знеболювальної активності (ЗА) мазі з етонієм виконували на моделі термічного подразнення хвоста в щурів за допомогою приладу з електронною автоматичною системою реєстрації [8]. У досліді було використано 32 білих рандомбредних щурів. ЗА

мазей оцінювали за збільшенням латентного часу появи больової реакції в тварин (порога больової чутливості) після їхнього нанесення порівняно з вихідними даними та розраховували її за формулою 2:

$$\text{ЗА} = [(\text{ПБЧ}_t - \text{ПБЧ}_{\text{вих}}) / \text{ПБЧ}_{\text{вих}}] \cdot 100\%, \quad (2)$$

де ЗА – знеболювальна активність, %;
 ПБЧ – поріг больової чутливості;

$\text{ПБЧ}_{\text{вих}}$ – час появи больової реакції в щурів до нанесення препаратів (вихідні дані), с;

ПБЧ_t – час появи ознак больової реакції в щурів після нанесення препаратів, с.

Для визначення ранозагоювальної властивості мазі з етонієм використано модель лінійних різаних ран у 30 білих безпородних щурів, що дозволяє за короткий строк оцінити вплив засобу на швидкість формування та дозрівання рубцевої тканини [7]. Ранозагоювальну активність (РА, %) визначали за формулою 3:

$$\text{РА} = \frac{(V_d - V_k)}{V_k} \cdot 100\%, \quad (3)$$

де V_d – навантаження, за якого розходився шов у щурів дослідної групи;

V_k – навантаження, за якого розходився шов у щурів контрольної групи.

Комплексні дослідження виконано відповідно до методичних рекомендацій [7, 9]. Вибір даних моделей проводили за критеріями: простота і доступність відтворювання, адекватність перебігу патології РП у людини, що дозволяє в повному обсязі й адекватно екстраполювати результати експерименту в клінічну практику.

Вибір дози в разі нашкірного нанесення мазей проводили за методикою, запропонованою співробітниками ЦНДЛ НФаУ [10]. Усі досліджувані мазі наносили на поверхню шкіри тварин 1 раз на день в умовно-терапевтичній дозі 20 мг/см², яка повністю всмоктується та достатньо покриває місце нанесення.

Дотримувалися «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що гармонізовані з «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для

експериментальних та інших наукових цілей» [11].

Отримані експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики, вираховували середнє арифметичне значення та його стандартну похибку, а при порівнянні статистичних виборок відносних перемінних використовували параметричні критерії Ньюмана-Кейлса для множинних порівнянь і непараметричний критерій Манна-Уїтні (з поправкою Бонфероні). Відмінності між експериментальними групами вважали статистично значущими за $p < 0,05$. Для математичних розрахунків застосовували стандартний пакет статистичних програм «Statistica 6.0» [12].

Результати та їх обговорення. У дослідях *in vitro* встановлено, що рівень протимікробної активності мазей варіює залежно від збудника інфекції (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, до мазі з етонієм виявив чутливість стандартний штаб *S. aureus*, так само як і до мазі

Левомеколь. Однак ефективність мазей Інфларакс і Офлокаїн була достовірно вищою, ніж мазі з етонієм. Відносно стандартних штамів мікроорганізмів, таких як *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, мазь з етонієм виявила протимікробну активність, однак ефективність мазей Інфларакс, Левомеколь та Офлокаїн була достовірно вищою, ніж ефективність мазі з етонієм (табл.1). Протимікробна активність мазі з етонієм щодо стандартного штаму *P. vulgaris* виявилася на рівні з маззю Левомеколь, хоча достовірно була нижчою порівняно з мазями Інфларакс та Офлокаїн. Відносно грибів роду *C. albicans* мазь з етонієм виявила протигрибкову активність на рівні препарату Інфларакс, а мазі Левомеколь та Офлокаїн поступалися за ефективністю досліджуваній мазі з етонієм щодо цього штаму грибів.

За дослідженням протимікробної дії щодо госпітальних штамів мазь з етонієм виявила протимікробний ефект

Таблиця 1

Протимікробна активність досліджуваних мазей у дослідях *in vitro*

Вид мікроорганізму / тест-штам	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
	Мазь з етонієм	Інфларакс	Левомеколь	Офлокаїн
Стандартні тест-штами				
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	22,4 ± 1,5*/***	29,3 ± 0,3	24,3 ± 0,8	31,3 ± 0,9**
<i>E. coli</i> ATCC 25922	20,0 ± 1,2*/**/*	27,7 ± 1,3	31,7 ± 0,9	30,3 ± 0,3**
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	18,0 ± 0,9*/**/*	28,7 ± 0,7**	22,3 ± 0,3	30,0 ± 0,6**
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	20,0 ± 0,6*/**/*	25,7 ± 0,3	24,7 ± 0,9	28,3 ± 0,3
<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	18,7 ± 0,7*/**/*	31,7 ± 0,8**	21,7 ± 0,3	31,3 ± 0,9**
<i>C. albicans</i> ATCC 885/653	19,0 ± 0,7*/**/*	24,3 ± 1,3**/*	12,3 ± 0,3	14,7 ± 0,5
Госпітальні штами				
<i>S. aureus</i> 23	22,3 ± 0,9**	25,6 ± 1,1**	18,2 ± 0,6	25,6 ± 1,2**
<i>E. coli</i> 15	20,1 ± 0,7**/*	22,5 ± 0,7	23,5 ± 0,7	26,8 ± 1,3*
<i>P. aeruginosa</i> 39	19,7 ± 1,2**	20,9 ± 0,8	21,1 ± 0,5	24,5 ± 0,9
<i>P. vulgaris</i> 59	18,9 ± 0,7	16,8 ± 0,5	18,3 ± 0,4	22,7 ± 1,2
<i>K. pneumoniae</i> 6	23,1 ± 0,6*/**/*	16,2 ± 0,9	16,6 ± 0,5	18,2 ± 0,8

Примітка. *Достовірно відмінності відносно мазі Інфларакс; **відносно мазі Левомеколь; ***відносно мазі Офлокаїн.

щодо *S. aureus* на рівні з мазями Офлокаїн та Інфларакс, достовірно перевищуючи ефективність мазі Левомеколь (табл. 1). Також до мазі з етонієм виявили чутливість госпітальні мікроорганізми *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*. Ефективність досліджуваної мазі з етонієм виявилася на рівні мазі Інфларакс (щодо *E. coli*), Інфларакс та Офлокаїн (щодо *P. aeruginosa*) та всіх трьох препаратів порівняння (щодо *P. vulgaris*). Окрім того, протимікробна активність мазі з етонієм щодо *K. pneumoniae* була достовірно вищою за ефективність усіх препаратів порівняння (табл. 1).

На моделі неалергічного контактного дерматиту мазь з етонієм суттєво пригнічувала запальний процес на шкірі, який утворився внаслідок 10-денного нанесення скипидару, й супроводжувався гіперемією, набряком і лущенням шкіри з утворенням виразок, покритих кіркою. П'ятиденне нанесення мазі з етонієм з 11-го по 15-й день експерименту суттєво пригнічувало запальний процес на шкірі тварин, що підтверджується достовірним зменшенням інтенсивності ураження шкіри порівняно з контрольною патологією (КП) (табл. 2).

Найвищу протизапальну активність виявила мазь з етонієм, яка перевищила активність мазі Офлокаїн у 1,6 разу, мазі Левомеколь – у 1,2 разу, не поступаючись активності мазі Інфларакс (табл. 2).

На моделі термічного подразнення хвоста мазь з етонієм виявила найви-

разнішу ЗА впродовж всього експерименту. Уже через 25 хв після нанесення мазі з етонієм спостерігали збільшення латентного часу больової реакції в щурів. У разі розрахунку ЗА виявилось, що ефективність мазі з етонієм перевищувала таку мазей Інфларакс та Офлокаїн у 3 рази, а мазі Левомеколь – у 5 разів. Через 60 хв реєстрували максимальну ЗА мазі з етонієм – 81,9 %. У подальшому (через 120, 180 та 240 хв) ЗА мазі з етонієм зменшувалася й становила 40,0; 34,2 та 30,4 % відповідно.

Отже, на моделі термічного подразнення хвоста в щурів мазь з етонієм виявила найвиразнішу ЗА порівняно з референтними препаратами.

На моделі лінійних різаних ран у всіх досліджуваних групах тварин загоєння проходило шляхом первинного натягу з рубцюванням тканини. Встановлено, що досліджувана мазь з етонієм і мазі Інфларакс та Левомеколь виявили ранозагоювальну дію, але різного ступеня вираженості, про що свідчить достовірне збільшення показника тензіометрії у лікованих мазями тварин порівняно з показником групи щурів КП. Мазь Офлокаїн недостовірно збільшувала даний показник (табл. 3).

Аналіз експериментальних даних показав, що найвиразнішу репаративну активність виявила мазь з етонієм і була на рівні з активністю мазі Левомеколь. Ранозагоювальна активність мазі з етонієм статистично значущо ($p < 0,05$) перевищувала активність мазі

Таблиця 2

Протизапальна активність досліджуваних мазей на моделі скипидарного дерматиту

Група досліджу	n	Інтенсивність пошкодження шкіри, бал		Протизапальна активність, %
		під патології (10-й день експерименту)	5-й день лікування (15-й день експерименту)	
Контрольна патологія	6	3,42 ± 0,39	3,0 ± 0,46	–
Мазь з етонієм	6	2,83 ± 0,51	0,67 ± 0,8*/**	77,8
Інфларакс	6	2,75 ± 0,5	0,83 ± 0,77*/**	72,2
Левомеколь	6	2,83 ± 0,48	1,12 ± 0,7*/**	62,7
Офлокаїн	6	3,0 ± 0,47	1,58 ± 0,65	47,3

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): *з аналогічним показником на 10-й день експерименту; **з показником групи КП; n – кількість тварин у групі.

**Ранозагоювальна активність досліджуваних препаратів на моделі лінійної
різаної рани шкіри щурів**

Група досліду	n	Показник тензіометрії, г	Ранозагоювальна активність, %
КП	6	330,0 ± 38,7	–
Мазь з етонієм	6	900,0 ± 40,3 ^{*1,0}	172,7
Інфларакс	6	510,8 ± 40,6 [*]	54,8
Левомеколь	6	830,8 ± 22,6 ^{*1,0}	151,8
Офлокаїн	6	416,7 ± 28,3	26,3

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): ^{*}з групою КП; ^{1,0} – з групою мазей Інфларакс та Офлокаїн; n – кількість тварин у групі.

Інфларакс у 3,2 разу, а мазі Офлокаїн – у 6,6 разу (табл. 3).

Отже, результати експериментального вивчення нової мазі з етонієм дозволяють встановити широкий спектр її фармакологічної дії (протимікробна, протизапальна, знеболювальна, ранозагоювальна), що зумовлено оптимальним поєднанням компонентів нового лікарського засобу.

Одержані результати дослідження обґрунтовують доцільність подальшого експериментального та клінічного вивчення нової мазі з етонієм з метою створення оригінального вітчизняного препарату для лікування ранового процесу.

Висновки

1. Мазь з етонієм за умов *in vitro* виявила протимікробну дію щодо стандартних і госпітальних штамів найпоширеніших збудників ранового процесу. Відносно стандартних штамів *S. aureus* та *P. vulgaris* мазь з етонієм виявила помірну протимікробну активність на рівні препарату Левомеколь. Протигрибковий ефект мазі з етонієм достовірно перевищував такий препаратів порівняння

(окрім Інфлараксу). Щодо госпітальних штамів *S. aureus*, *P. aeruginosa* та *P. vulgaris*, то мазь з етонієм не поступалася препаратам порівняння, а відносно *K. pneumoniae* – статистично значущо перевищувала їхню ефективність.

2. На моделі скипидарного дерматиту мазь з етонієм виявила виразну протизапальну активність, перевершуючи за ефективністю препарати порівняння: мазь з етонієм (77,8 %) > Інфларакс (72,2 %) > Левомеколь (62,7 %) > Офлокаїн (47,3 %) .

3. На моделі термічного подразнення хвоста мазь з етонієм чинить виразну знеболювальну активність, перевищуючи дію препаратів порівняння.

4. На моделі лінійної різаної рани мазь з етонієм проявила виражену репаративну активність на рівні мазі Левомеколь, значно перевершуючи ефективність препаратів порівняння Інфлараксу та Офлокаїну.

5. Мазь з етонієм рекомендовано для подальшого поглибленого дослідження як новий комбінований препарат з протимікробною, знеболювальною, протизапальною та ранозагоювальною активністю.

1. Компендиум. Лекарственные препараты; под. ред. В. Н. Коваленко. – Киев : «Морион», 2015. – 2320 с.
2. Лікарські препарати для місцевого лікування ран: сучасний стан та перспективи розвитку / Л. В. Яковлева, О. Т. Ткачова, В. В. Ковальов, А. І. Солейман // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2011. – № 1. – С. 18–27.
3. Беляева О. О. Рациональна профилактика гнойно-септических осложнений с учетом м'яких тканей в амбулаторно-поликлинических условиях / О. О. Беляева, Н. П. Коржик, О. М. Миронов // Клиническая хирургия. – 2012. – № 8. – С. 49–51.
4. Разработка препаратов с катионными антисептиками / Н. А. Ляпунов, А. В. Пуртов, Е. П. Безуглая [и др.] // Раны и раневая инфекция: тезисы докладов I Междунар. конгр. Москва, 10–13 окт. 2012. – Москва, 2012. – С. 210–212.

5. Пат. 72505 Україна, МПК А61К 9/06, А61Р 17/02, А61Р 31/02. Фармацевтична композиція у формі мазі для лікування першої та другої фази ранового процесу / Іванчик Л. Б., Гербіна Н. А., Бутко Я. О., Булига Л. О. – № у 2011 15143; заявл. 21.12.2011; опубл. 27.08.2012. – Бюл. № 16. – 4 с.
6. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод. рек.; за ред. Ю. Л. Волянського. – Київ, 2004. – 38 с.
7. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран: метод. рек. / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачева, Я. О. Бутко, Ю. Б. Лар'яновська. – Харків: Вид-во НФаУ, 2013. – 52 с.
8. Vogel H. G. Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays; ed. by H. G. Vogel and W. H. Vogel. – Springer-Verlag, 1997. – 757 p.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек.; за ред. О. В. Стефанова. – Київ: ВД «Авіцена», 2001. – 528 с.
10. Оптимізація доклінічного вивчення ефективності та нешкідливості лікарських засобів у формі мазі та гелів: інформ. лист № 101 – 2008 / Л. В. Яковлева, І. Г. Бутенко, К. П. Бездітко. – Київ: Укрмедпатентінформ, 2008. – 5 с.
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes [Text]: European Treaty Series No. 123: Text amended according to the provisions of the Protocol (ETS No. 170), as of its entry into force, on 2 December 2005. Strasbourg, 1986. – 48 P.
12. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: учебник. – 3-е изд. / А. А. Халафян. – Москва: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

Л. Б. Іванчик, С. М. Дрогвоз, Н. А. Гербіна, А. В. Таран **Фармакологічні властивості нової комбінованої мазі з етонієм**

Виконано фармакологічне дослідження нової комбінованої мазі з етонієм для лікування ранового процесу. За результати експериментальних досліджень встановлено широкий спектр фармакологічної дії досліджуваної мазі. Мазь з етонієм за умов *in vitro* виявила протимікробну дію щодо стандартних штамів *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* і *C. albicans*. За антимікробною активністю щодо стандартних мікроорганізмів мазь з етонієм не поступалася препарату порівняння мазі Левомеколь. За фунгістатичною активністю щодо *C. albicans* досліджувана мазь з етонієм виявилася найефективнішою, поступаючи лише препарату порівняння Інфларакс. Протимікробна активність нової мазі щодо госпітальних штамів *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris* була зіставною з такою препаратів порівняння Інфларакс та Офлокаїн, а щодо *K. pneumoniae* – значно перевищувала їхню ефективність.

Протимікробні властивості оригінальної мазі з етонієм поєднуються з виразною знеболювальною, протизапальною та ранозагоювальною дією. Зокрема, на моделі скипидарного дерматиту мазь з етонієм виявила виразну протизапальну активність (77,8 %), що перевищує таку мазей Інфларакс (72,2 %), Левомеколь (62,7 %) та Офлокаїн (47,3 %). На моделі соматичного болю в щурів (термічне подразнення хвоста) мазь з етонієм виявила високу знеболювальну активність та перевищувала за ефективністю всі препарати порівняння. На моделі лінійної різаної рани мазь з етонієм чинила виразну репаративну активність, перевершуючи за ефектом мазі Інфларакс та Офлокаїн.

Отримані результати дозволяють рекомендувати нову мазь з етонієм для подальшого поглибленого доклінічного та клінічного дослідження з метою створення оригінального вітчизняного препарату для лікування ранового процесу.

Ключові слова: мазь, протимікробна, протизапальна, знеболювальна, репаративна активність

Л. Б. Иванчик, С. М. Дрогвоз, Н. А. Гербина, А. В. Таран **Фармакологические свойства новой комбинированной мази с этонием**

Выполнено фармакологическое исследование новой комбинированной мази с этонием для лечения раневого процесса. По результатам экспериментальных исследований установлен широкий спектр фармакологического действия исследуемой мази. Мазь с этонием в условиях *in vitro* проявила противомикробное действие в отношении стандартных штаммов *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* и *C. albicans*. По антимикробной активности относительно стандартных штаммов микроорганизмов мазь с этонием не уступала препарату сравнения мази Левомеколь. По фунгистатическому эффекту в отношении *C. albicans* исследуемая мазь с этонием оказалась эффективной, уступая лишь препарату сравнения Инфлараксу. Противомикробная активность новой мази относительно госпитальных штаммов *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris* была сопоставимой с таковой препаратов сравнения Инфларакса и Офлокаина, а относительно *K. pneumoniae* – значительно превышала их эффективность.

Противомикробные свойства оригинальной мази с этонием сочетаются с выраженным обезболивающим, противовоспалительным и ранозаживляющим действием. В частности, на модели скипидарного дерматита мазь с этонием проявила выраженную противовоспалительную активность (77,8 %), что превышало таковую мазей Инфларакс (72,2 %), Левомеколь (62,7 %) и Офлокаин (47,3 %). На модели соматической боли у крыс (термическое раздражение хвоста) мазь с этонием проявила высокую

обезболивающую активность и превышала по эффективности все препараты сравнения. На модели линейной резаной раны мазь с этонием оказывала выраженное репаративное действие, превосходя эффект мази Инфларакс и Офлокаин.

Полученные результаты позволяют рекомендовать новую мазь с этонием для дальнейшего углубленного доклинического и клинического исследования с целью создания оригинального отечественного препарата для лечения раневого процесса.

Ключевые слова: мазь, противомикробное, противовоспалительное, обезболивающее, репаративное действие

L. B. Ivantsyk, S. M. Drogozov, N. A. Gerbina, A. V. Taran

The pharmacological properties of the new combined ointment with aethonium

The pharmacological study of the new combined ointment with aethonium for the treatment of the wound process was carried out. Based on the results of the experimental studies, a wide range of the pharmacological actions of the ointment was established. An ointment with aethonium *in vitro* has shown an antimicrobial effect against the standard strains of *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* and *C. albicans*. According to antimicrobial activity as to standart strains of microorganisms, ointment was not inferior to the reference medicine – Levomecol ointment. At the same time as to fungistatic effect against *C. albicans*, the ointment with aethonium was more effective, than other reference drugs, excepting Inflarax. The antimicrobial activity of the new ointment relative to the hospital-acquired strains of *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris* was comparable to that of the Inflarax and Oflocaine comparison drugs, and relative to *K. pneumoniae*, significantly exceeded their efficacy.

The antimicrobial properties of the original ointment with aethonium are combined with a pronounced analgesic, anti-inflammatory and wound-healing effect. In particular, on the model of terpentine dermatitis ointment with aethonium showed pronounced anti-inflammatory activity (77,8 %), which exceeded that of Inflarax (72,2 %), Levomecol (62,7 %) and Oflocaine (47,3 %). At a model of somatic pain in rats (thermal tail irritation), the ointment with aethonium showed a high analgesic activity and exceeded all the comparative drugs in effectiveness. On the model of linear cut wound the ointment with aethonium had a pronounced reparative effect, superior to the effects of the Inflarax ointment and Oflocaine.

According to the results of experimental studies, a new ointment with aethonium is recommended for further in-depth preclinical and clinical research with the goal of creating an original domestic drug for treating the wound process.

Key words: ointment, antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic, reparative effect

Надійшла: 28 березня 2018 р.

Контактна особа: Іванчик Леся Богданівна, кандидат фармацевтичних наук, асистент, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул Пушкінська, м. Харків, 61000. Тел.: + 38 0 67 57 38 904. Електронна пошта: ivantsyklb@gmail.com

І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь

Дослідження норадренергічних механізмів аналгетичної дії атристаміну

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он, атристамін, аналгетична активність, тест теплової імєрсії хвоста, норадренергічний механізм

Антидепресанти мають тривалу історію застосування в медичній практиці як аналгетичні засоби, хоча доказова база щодо їхньої ефективності за хронічного, нейропатичного болю, особливо діабетичної невропатії, та болю, що супроводжує неопластичні захворювання, з'явилася лише останнім часом [1–3]. Вплив антидепресантів на нейрональні системи, що регулюють емоційний фон (важливий компонент сприйняття болю), обґрунтовує їхнє застосування для досягнення знеболювального ефекту.

Накопичено велику кількість даних щодо механізмів аналгетичної дії антидепресантів [1, 4–6]. Більша частина інформації стосовно природи антиноцицептивних властивостей лікарських засобів зазначеної групи була одержана на тваринах (щури та миші) [3]. Цей факт обмежував екстраполяцію одержаних результатів на організм людини, але останнім часом багатьма клінічними випробуваннями більшість механізмів було підтверджено [6–7].

Можливими точками докладання в механізмі аналгетичної дії антидепресантів виступають опіоїдергічна, норадренергічна, серотонінергічна, допамінергічна, аденозинергічна, ГАМК-ергічна системи, вплив на NMDA-рецептори, іонні канали, синтез субстанції Р, вивільнення NO, продукція прозапальних цитокінів, а також периферична модуляція P2X-рецепторів [3, 6]. Результати більшості досліджень підкреслюють, що трициклічні антидепресанти виявляють потужніші анти-

ноцицептивні властивості порівняно з більш селективними сучасними представниками групи [1–3, 6–8]. Але з огляду на профіль безпечності, селективні інгібітори зворотного захоплення моноамінів набувають дедалі ширшого застосування [6, 8]. Переваги селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (SNRI) у клінічних випробуваннях порівняно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRI) підкреслюють важливість саме норадренергічної складової в механізмі аналгетичної дії антидепресантів. Результати останніх досліджень навіть підкреслюють головну роль норадренергічного механізму в аналгетичній активності антидепресантів за хронічного болю [6].

Для перспективного антидепресанту 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (атристаміну) доведено аналгетичні властивості в тесті теплової імєрсії хвоста мишей [10]. У попередніх дослідженнях підтверджено участь опіоїдергічної ланки антиноцицептивної системи в механізмі аналгетичної дії атристаміну. Фармакологічний аналіз зі застосуванням антагоніста опіоїдних рецепторів налоксону показав, що останній повністю нівелює знеболювальний ефект досліджуваної сполуки в тесті теплової імєрсії хвоста мишей [11].

Враховуючи, що опіоїдергічні та моноамінергічні механізми значною мірою перетинаються в системі контролю ноцицепції [3, 6], дослідження норадренергічної ланки реалізації знеболювальної дії атристаміну виявляється цілком логічним кроком до розуміння природи аналгетичного ефекту.

Мета дослідження – вивчення ролі норадренергічної системи в механізмі антиноцицептивної дії атристаміну шляхом фармакологічного аналізу зі

застосуванням клонідину та пропранолу як адренотропних засобів з доведеними анальгетичними властивостями.

Матеріали та методи. *Експериментальні тварини.* У досліджах використано 46 білих статевозрілих мишей-самців масою 20–24 г, яких утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ за природнього світлового режиму «день–ніч» з вільним доступом до води та їжі. Експерименти проводили відповідно до Європейської конвенції щодо захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [12].

Хімічні сполуки та реактиви. В експерименті використовували атристамін (2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он), синтезований на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету (рисунок), клонідину гідрохлорид (C7897, Sigma-Aldrich, США) та пропранолу гідрохлорид (P0884, Sigma-Aldrich, США).

Атристамін вводили тваринам внутрішньощлунково (в/ш) за допомогою атравматичного зонду в ефективній анальгетичній дозі 100 мг/кг [10] у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої Твіном-80. Клонідин і пропранолу розчиняли в 0,9 % розчині натрію хлориду та вводили внутрішньочеревинно (в/о) у дозах 0,1 мг/кг [13] та 4 мг/кг [14] відповідно.

Тест теплової імерсії хвоста мишей. Тест теплової імерсії ґрунтується на спінальному флексорному рефлексі шляхом активації С-волокон полімодальних ноцицепторів у відповідь на занурення кінчика хвоста в гарячу воду (+ 60 °C) [15].

Для цього дослідження тварини випадковим чином були розподілені на такі групи:

I – група інтактного контролю, тваринам якої вводили ізотонічний розчин (в/ш) у розрахунку 0,1 мл/10 г маси тіла, $n = 8$; II – група, тварини якої одержували атристамін в/ш у дозі 100 мг/кг, $n = 8$; III – група тварин, яким вводили клонідин в/о у дозі 0,1 мг/кг, $n = 7$; IV – група, тварини якої одержували атристамін (100 мг/кг, в/ш) через 30 хв після в/о введення клонідину в дозі 0,1 мг/кг, $n = 7$; V – група тварин,

яким вводили пропранолу в/о у дозі 4 мг/кг, $n = 8$; VI – група, тварини якої одержували атристамін (100 мг/кг, в/ш) через 30 хв після в/о введення пропранолу в дозі 4 мг/кг, $n = 8$.

Тваринам вводили атристамін, клонідин та пропранолу *per se* за 1 год до початку дослідження. У групах тварин, які одержували комбінацію атристаміну з фармакологічним аналізатором, ін'єкцію розчину клонідину або пропранолу здійснювали за 30 хв до введення атристаміну.

Реєстрували латентний період висмикування хвоста (у секундах), збільшення якого пропорційне знеболювальній дії. Дослідження проводили у п'яти часових точках з інтервалом 30 хв.

Статистична обробка результатів. Результати наведено у формі середньої арифметичної та стандартної похибки ($M \pm SEM$). Статистичну обробку одержаних даних здійснювали з використанням програмного забезпечення «STATISTICA® 10.0». Достовірність міжгрупових відмінностей встановлювали за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні [16]. Статистично значущими вважали результати за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження анальгетичних ефектів атристаміну, клонідину та пропранолу *per se* та за сумісного введення наведено в таблиці.

Одержані результати свідчать, що атристамін у кожній з п'яти часових точок достовірно подовжував латентний час висмикування хвоста мишей у середньому від 78 % у початковій часовій точці до 383 % наприкінці дослідження.

Клонідин подовжував середній час висмикування хвоста мишей у групі

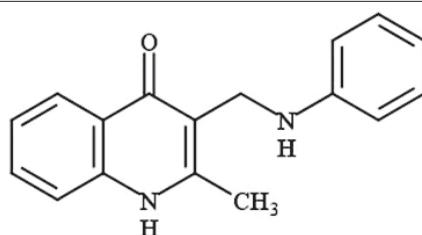


Рисунок. Структурна формула 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (атристаміну)

відповідно до часових точок дослідження на 23 % ($p = 0,0562$), 7 % ($p = 0,9539$), 26 % ($p = 0,0826$), 82 % ($p = 0,0729$) та 34 % ($p = 0,2243$). Можна зробити висновок, що в даному дослідженні агоніст α_2 -адренорецепторів клонідин виявив антиноцицептивний ефект на рівні тенденції.

Тварини, яким вводили пропранолол *per se*, у першій часовій точці (60 хв) мали достовірно в 2,7 разу більший час висмикування хвоста порівняно з тваринами групи інтактного контролю. Але починаючи з 90 хв дослідження цей показник знижувався, що свідчить про поступове зменшення антиноцицептивного впливу β -адреноблокатора пропранололу на ноцицептивну систему на пізніх етапах дослідження.

Група тварин, які одержували пропранолол за 30 хв до введення атристаміну, у кожній часовій точці мала середній час висмикування хвоста більший за такий у групі інтактного контролю на 105 % (60 хв), 66 % (90 хв), 47 % (120 хв), 35 % (150 хв) та 43 % (180 хв). Але внаслідок значної дисперсії показників окремих тварин ці відмінності не сягали рівня значущості. Слід зауважи-

ти, що починаючи з 120 хв дослідження латентний період висмикування хвоста мишей у зазначеній групі був достовірно нижчим за показники групи тварин, що одержувала атристамін *per se*. Тобто, блокатор β -адренорецепторів пропранолол зменшував виразність антиноцицептивного ефекту атристаміну. Це узгоджується з опублікованими результатами дослідження, де пропранолол як неселективний β -адреноблокатор центральної дії знижував антиноцицептивний ефект іміпраміну в тесті термоіндукованого болю на відміну від селективного β_1 -антагоніста атенололу без центрального компоненту дії [17].

Найбільшої уваги заслуговують результати, одержані для групи тварин, яким за 30 хв до введення атристаміну здійснювали премедикацію клонідином. Як можна бачити з таблиці, навіть у першій часовій точці латентний період висмикування хвоста мишей подовжився майже в 3,7 разу, та надалі цей показник збільшувався. В останній часовій точці (180 хв) він достовірно знизився порівняно з попереднім етапом дослідження (150 хв), але залишився

Таблиця

Аналгетична активність атристаміну, клонідину та пропранололу per se та за сумісного застосування в тесті теплової імерсії хвоста мишей (латентний період, с; $M \pm m$)

Група тварин, кількість	Час дослідження, хв				
	60	90	120	150	180
Інтактний контроль, n = 8	1,69 $\pm$ 0,15	1,81 $\pm$ 0,34	1,45 $\pm$ 0,21	1,48 $\pm$ 0,26	1,66 $\pm$ 0,33
Атристамін (100 мг/кг), n = 8	3,02 $\pm$ 0,55* (p = 0,0039)	5,06 $\pm$ 2,4* (p = 0,0313)	5,13 $\pm$ 1,60* (p = 0,0054)	4,34 $\pm$ 1,21* (p = 0,0101)	8,02 $\pm$ 3,38* (p = 0,0240)
Клонідин (0,1 мг/кг), n = 7	2,08 $\pm$ 0,08† (p = 0,0562)	1,94 $\pm$ 0,39	1,83 $\pm$ 0,14† (p = 0,0826)	2,70 $\pm$ 0,52† (p = 0,0729)	2,23 $\pm$ 0,42
Клонідин (0,1 мг/кг) + Атристамін (100 мг/кг), n = 7	6,18 $\pm$ 0,93 *(p = 0,0015) ^(p = 0,0092)	7,44 $\pm$ 1,38 *(p = 0,0022) ^(p = 0,0323)	8,95 $\pm$ 0,48 *(p = 0,0015) ^(p = 0,0240)	8,76 $\pm$ 0,86 *(p = 0,0015) ^(p = 0,0240)	5,11 $\pm$ 0,68* (p = 0,0032)
Пропранолол (4 мг/кг), n = 8	4,64 $\pm$ 1,67* (p = 0,0313)	2,40 $\pm$ 0,43	2,15 $\pm$ 0,58	1,86 $\pm$ 0,61	1,47 $\pm$ 0,30
Пропранолол (4 мг/кг) + Атристамін (100 мг/кг), n = 8	3,46 $\pm$ 1,26	2,96 $\pm$ 0,92	2,13 $\pm$ 0,82 ^(p = 0,0209)	2,00 $\pm$ 0,91 ^(p = 0,0181)	2,38 $\pm$ 0,96 ^(p = 0,0357)

Примітка. *Достовірні відмінності з інтактним контролем, ^достовірні відмінності з групою, що одержувала атристамін *per se*, †тенденційні відмінності з інтактним контролем.

значуще більшим за результат групи інтактного контролю.

Слід зауважити, що в усіх часових точках, окрім останньої, латентний період висмикування хвоста мишей зазначеної групи був достовірно більшим за показники групи, що одержувала атристамін *per se*. Тобто, агоніст α_2 -адренорецепторів центральної дії клонідин потенціює аналгетичний ефект атристаміну, що узгоджується з опублікованими даними про синергізм між антидепресантами та клонідином в аспекті впливу на ноцицептивну систему [18].

Одержані результати показали, що крім доведеного в попередніх дослідженнях опіоїдергічного механізму знеболювальної дії атристаміну [11] важливу роль відіграє також норадренергічний компонент. На користь цього свідчать як потенціювання знеболювального ефекту досліджуваної сполуки клонідином, так і зменшення аналгетичної активності атристаміну на тлі введення пропранололу. Оскільки нейрональні системи, що контролюють больову чутливість та рівень депресивності, значною мірою перетинаються в ЦНС [4], одержані результати можуть також вка-

зувати на важливість впливу атристаміну на норадренергічну систему в механізмі його антидепресивної дії.

Висновки

1. Досліджено роль норадренергічної ланки антиноцицептивної системи в механізмі аналгетичної дії перспективного антидепресанту атристаміну.
2. У тесті теплової імєрсії хвоста мишей атристамін (100 мг/кг) протягом 180 хв дослідження статистично значуще збільшував час висмикування хвоста порівняно з групою інтактного контролю, що доводить аналгетичну дію.
3. Доведено, що премедикація β -адреноблокатором пропранололом у дозі 4 мг/кг призводить до зниження антиноцицептивних властивостей атристаміну. Агоніст α_2 -адренорецепторів клонідин (0,1 мг/кг), навпаки, потенціює знеболювальну дію атристаміну в разі попереднього введення на застосованій моделі.
4. Результати свідчать, що в механізмі аналгетичної дії атристаміну значну роль відіграє норадренергічний компонент, пов'язаний з впливом на α_2 -адренорецептори.

1. Dharmshaktu P. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review / P. Dharmshaktu, V. Tayal, B. S. Kalra // J. Clin. Pharmacol. – 2012. – V. 52. – P. 6–17.
2. Su M. Amitriptyline Therapy in Chronic Pain [Електронний ресурс] / M. Su, L. Liang, S. Yu // Int. Arch. Clin. Pharmacol. – 2015. – V. 1. – P. 1. – Режим доступу: <https://www.clinmedjournals.org/articles/iacp/iacp-1-001.pdf>
3. Antidepressants and pain / J. A. Mico, D. Ardid, E. Berrocso, A. Eschaliere // Trends in pharmacological sciences. – 2006. – V. 27, № 7. – P. 348–354.
4. Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics? [Електронний ресурс] / T. Nekovarova, A. Yamamoto, K. Vales [et al.] // Frontiers in Behavioral Neuroscience. – 2014. – V. 8. – P. 99. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24723864>
5. Sawynok J. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action / J. Sawynok, M. J. Esser, A. R. Reid // Journal of Psychiatry and Neuroscience. – 2001. – V. 26, № 1. – P. 21–29.
6. Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain [Електронний ресурс] / H. Obata // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – V. 18, № 11. – P. 2483. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29160850>
7. Saarto T. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review / T. Saarto, P. J. Wiffen // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2010. – V. 81, № 12. – P. 1372–1373.
8. McClean G. Antidepressants as analgesics / G. McClean // CNS Drugs. – 2008. – V. 22, № 2. – P. 139–156.
9. Shrikant D. Comparison of analgesic activity of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors in mice / D. Shrikant, J. Jugalkishore, P. Ganesh // Journal of Drug Delivery & Therapeutics. – 2013. – V. 3, № 6. – P. 76–79.
10. Podolsky I. The analgesic properties of a promising antidepressant – 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one / I. Podolsky, S. Shtrygol' // The Pharma Innovation Journal. – 2017. – V. 6, № 8. – P. 156–160.
11. Подольський І. М. Роль опіоїдергічної ланки антиноцицептивної системи в механізмі аналгетичної дії атристаміну / І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2017. – № 6 (56). – С. 23–30.

12. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes [Text]: European Treaty Series No. 123: Text amended according to the provisions of the Protocol (ETS No. 170), as of its entry into force, on 2 December 2005. Strasbourg, 1986. – 48 P.
13. The influence of noise stress-induced pain-threshold increase on central monoaminergic neurons / Y. F. Chen, H. M. Chiang, T. W. Tan [et al.] // Mid. Taiwan J. Med. – 2002. – V. 7. – P. 135–145.
14. Перспективний антиконвульсант 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-д]піридин-4-он має протизапальну та знеболювальну активність та позбавлений адиктивного потенціалу / Д. П. Каврайський, С. Ю. Штриголь, В. В. Цивунін [та ін.] // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 52–62.
15. Sawynok J. On the specificity of naloxone as an opiate antagonist / J. Sawynok, C. Pinsky, F. S. LaBella // Life Sciences. – 1979. – V. 25, № 19. – P. 1621–1631.
16. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – Москва : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
17. Zawia H. A. Beta-adrenergic receptor blockers effects on the antinociceptive action of imipramine against thermal induced pain in albino mice / H. A. Zawia, F. A. Blaou, A. S. Elhwuegi // Libyan International Medical University Journal. – 2016. – V. 1. – P. 17–26.
18. Zarrindast M.-R. Effect of Alpha-Adrenoceptor Agonists and Antagonists on Imipramine-Induced Antinociception in the Rat Formalin Test / M. R. Zarrindast, M. Sahebgharani // Pharmacology. – 2002. – V. 64, № 4. – P. 201–207.

І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь

Дослідження норадренергічних механізмів анальгетичної дії атристаміну

Антидепресанти мають тривалу історію застосування в медичній практиці як анальгетичні засоби. У попередніх дослідженнях були доведені анальгетичні властивості перспективного антидепресанту 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (атристаміну) на моделі теплової імєрсії хвоста мишей та вивчено роль опіоїднергічної ланки антиноцицептивної системи в механізмі його знеболювальної дії. Оскільки результати останніх досліджень підкреслюють важливість норадренергічного механізму в анальгетичній активності багатьох антидепресантів, вивчення ролі норадренергічної системи в механізмі анальгетичної дії атристаміну є логічним кроком до розуміння природи цього ефекту.

Мета дослідження – вивчення ролі норадренергічної системи в механізмі антиноцицептивної дії атристаміну шляхом фармакологічного аналізу з застосуванням клонідину та пропранололу як адренотропних засобів з доведеними анальгетичними властивостями.

Дослідження було проведене на моделі соматичного болю (теплова імєрсія хвоста мишей) у п'ятичасових точках з інтервалом 30 хв, починаючи через 1 год після введення речовин. Одержані результати свідчать, що атристамін (100 мг/кг) у кожній з п'яти часових точок достовірно подовжував латентний час висмикування хвоста мишей у середньому від 78 % у початковій часовій точці до 383 % наприкінці дослідження. Агоніст α_2 -адренорецепторів клонідин (0,1 мг/кг) виявив антиноцицептивний ефект на рівні тенденції. Тварини, яким вводили пропранолол *per se* (4 мг/кг), у першій часовій точці мали достовірно в 2,7 рази більший час висмикування хвоста порівняно з тваринами групи інтактного контролю, але надалі цей показник значно зменшувався. Доведено, що премедикація β -адреноблокатором пропранололом (4 мг/кг) призводить до зниження антиноцицептивних властивостей атристаміну. Агоніст α_2 -адренорецепторів клонідин (0,1 мг/кг) за попереднього введення, навпаки, потенціює знеболювальну дію атристаміну на моделі соматичного болю.

Таким чином, результати проведеного дослідження доводять, що в механізмі анальгетичної дії атристаміну значну роль відіграє норадренергічний компонент, пов'язаний з впливом на α_2 -адренорецептори.

Ключові слова: 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он, атристамін, анальгетична активність, тест теплової імєрсії хвоста, норадренергічний механізм

И. Н. Подольский, С. Ю. Штриголь

Исследование норадренергических механизмов аналгетического действия атристамина

Антидепрессанты имеют длительную историю применения в медицинской практике в качестве аналгетических средств. В предыдущих исследованиях были доказаны аналгетические свойства перспективного антидепрессанта 2-метил-3-(фениламинаметил)-1Н-хинолин-4-она (атристамина) на модели тепловой иммерсии хвоста мышей и изучена роль опиоидергического звена антиноцицептивной системы в механизме его обезболивающего действия. Поскольку результаты последних исследований подчеркивают важность норадренергического механизма в аналгетической активности многих антидепрессантов, изучение роли норадренергической системы в механизме аналгетического действия атристамина является логичным шагом к пониманию природы этого эффекта.

Исследование было проведено на модели соматической боли (тепловая иммерсия хвоста мышей) в пяти временных точках с интервалом 30 мин, начиная через 1 ч после введения веществ.

Полученные результаты свидетельствуют, что атристамин (100 мг/кг) в каждой из пяти временных точек достоверно увеличивал латентное время выдергивания хвоста мышей в среднем от 78 % в начальной временной точке до 383 % в конце исследования. Агонист α_2 -адренорецепторов клонидин (0,1 мг/кг) проявил антиноцицептивный эффект на уровне тенденции. Животные, которым вводили пропранолол *per se* (4 мг/кг), в первой временной точке имели достоверно в 2,7 раза большее время выдергивания хвоста по сравнению с животными группы интактного контроля, но далее этот показатель значительно снижался. Доказано, что премедикация β -адреноблокатором пропранололом (4 мг/кг) приводит к снижению антиноцицептивных свойств атристамина. Агонист α_2 -адренорецепторов клонидин (0,1 мг/кг) при предварительном введении, наоборот, потенцирует обезболивающее действие атристамина на модели соматической боли.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что в механизме анальгетического действия атристамина значительную роль играет норадренергический компонент, связанный с воздействием на α_2 -адренорецепторы.

Ключевые слова: 2-метил-3-(фениламинометил)-1H-хинолин-4-он, атристамин, анальгетическая активность, тест тепловой иммерсии хвоста, норадренергический механизм

I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol'

The study of noradrenergic mechanisms of the analgesic action of atristamine

Antidepressants have a long history of use in medical practice as analgesics. In previous studies, the analgesic properties of a promising antidepressant 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one (atristamine) have been proved on the model of tail immersion test in mice. Also the role of the opioidergic component of the antinociceptive system in the mechanism of its analgesic activity has been researched. Since the results of recent studies emphasize the importance of the noradrenergic mechanism in the analgesic activity of many antidepressants, the study of the role of the noradrenergic system in the mechanism of analgesic action of atristamine is a logical step towards understanding the nature of this effect.

The study was carried out using the model of somatic pain (the tail immersion test in mice) at five time points with 30-min intervals, starting an hour after the administration of the substances. The results obtained showed that atristamine (100 mg/kg) at each time point significantly increased the reaction time of mice on average from 78 % at the first time point to 383 % at the end of the experiment. The agonist of α_2 -adrenoreceptors clonidine (0,1 mg/kg) has shown an antinociceptive effect at the tendency level. The animals that received propranolol *per se* (4 mg/kg) at the first time point had a significantly 2,7 times greater reaction time than the animals in the intact control group, but further this indicator decreased considerably. It has been shown, that premedication with β -blocker propranolol (4 mg/kg) resulted in a decrease in the antinociceptive properties of atristamine. The agonist of α_2 -adrenoreceptors clonidine (0,1 mg/kg) introduced previously, on the contrary, potentiates the analgesic effect of atristamine on the model of somatic pain.

Thus, the results of the study showed that the noradrenergic component associated with the influence on α_2 -adrenoreceptors plays a significant role in the mechanism of analgesic action of atristamine.

Key words: 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one, atristamine, analgesic activity, the tail immersion test, noradrenergic mechanism

Надійшла: 28 квітня 2018 р.

Контактна особа: Подольський Ілля Миколайович, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра медичної хімії, Національний фармацевтичний університет, буд. 4, вул. Валентинівська, м. Харків, 61168. Тел.: + 38 0 57 267 92 04. Електронна пошта: ilya.podolsky@nuph.edu.ua

З. С. Суворова, Н. О. Вринчану

Антифунгальна дія сполуки KBM-194 на моделі інфікування зразків нігтьових пластинок *Aspergillus niger*

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

Ключові слова: антифунгальна дія, похідне арилаліфатичних аміноспиртів, оніхомікоз, *Aspergillus niger*

Онїхомікози є досить складною для лікування проблемою, їхня частка в загальній патології нігтьової пластинки складає близько 25–30 %. Онїхомікози обумовлюють близько 50 видів патогенних й умовно-патогенних грибів: у першу чергу дерматомицети роду *Trichophyton*, дріжджоподібні гриби роду *Candida*, міцеліальні (*Scopulariopsis* spp., *Scytalidium* spp., *Acremonium* spp., *Fusarium* spp.) та інші гриби [1–4]. Основними збудниками ураження нігтів є дерматомицети, їхня частка за онїхомікозів складає 76,9–91,3 %, інших міцеліальних грибів – 8–14 %, дріжджоподібних – 0,7–8,3 %. Відмічається зростання ролі грибів роду *Aspergillus* в етіології онїхомікозів, що створює проблеми в діагностиці та лікуванні [5].

На розвиток мікотичної інфекції впливають різні фактори: здоров'я людини, зокрема, стан імунної системи, наявність супутніх захворювань, вік тощо. Так, онїхомікози виявляють у 67,0 % пацієнтів з імуносупресією, у 26,0 % хворих на цукровий діабет, у 30 % людей старшого віку (> 60 років) [6]. За аналізу спектра збудників встановлено, що тільки в 0,8 % пацієнтів онїхомікози були зумовлені дерматофітами (моноінфекція), у більшості випадків (45,7 %) відмічалось поєднання дерматомицетів та інших грибів, у 3,7 % – приєднуються дріжджоподібні гриби [7].

Передумовою розвитку мікозів може бути механічна травма та порушення бар'єрної функції епітелію. Одним з найважливіших факторів, який призводить до виникнення та розвитку

онїхомікозу, є порушення кровообігу кінцівок, що може бути зумовлено серцевою недостатністю, облітеруючим ендартеріїтом, варикозом вен, синдромом Рейно, лімфостазом тощо. Так, онїхомікози стоп виявлені в 38 % хворих з хронічною венозною недостатністю [8].

Протягом останнього десятиліття відбулися певні зміни в підходах до терапії онїхомікозів, зокрема, використовуються нові антифунгальні препарати системної дії – тербінафін з класу алліламінів, ітраконазол та флуконазол – з класу тріазолів [9–11]. Проте, незважаючи на застосування в клінічній практиці таких ефективних лікарських засобів, у частини хворих результат лікування залишається незадовільним. У багатьох випадках неефективність проведеної терапії може бути пов'язана з відсутністю впливу на супутні чинники, що сприяють розвитку онїхомікозу (порушення кровообігу, іннервації, ендокринного статусу, функції імунної системи), в інших випадках це зумовлено проявами побічних ефектів медикаментозних засобів, а також відмовою від проведення антифунгальної терапії. Недостатня ефективність проведеної терапії часто пов'язана з резистентністю збудників до сучасних антифунгальних препаратів [12].

Враховуючи вищезазначене, актуальним є пошук нових сполук з антифунгальною дією та розробка на їхній основі ефективних і безпечних лікарських препаратів. У цьому плані на увагу заслуговують похідні арилаліфатичних аміноспиртів. Представники цієї групи сполук проявляють широкий спектр фармакологічної активності – адреноблокуючу [13–15], антибактеріальну [16], антифунгальну [17], противірусну

дію [18], антиоксидантний [19], імуномодулюючий [20, 21], мембраностабілізуючий [19], нейропротекторний ефекти [22].

Мета дослідження – вивчити антифунгальний ефект похідного арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-194 за умови мікотичного ураження нігтьової пластинки.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на взірці зрізаної нігтьової пластинки, ураженої *Aspergillus niger* (модель інфікування зразків нігтьової пластинки) [23], з використанням нового похідного арилаліфатичних аміноспиртів – сполуки КВМ-194.

Експерименти проведенні з використанням зрізаних нігтів у здорових добровольців. Усі нігтьові пластинки перевірено на відсутність мікотичного ураження (промиті дистильованою водою, простерилізовані в УФ-камері протягом 30 хв та проінкубовані на паперовому фільтрі, змоченому 0,9 % фізіологічним розчином протягом 20 діб за 28 °C у стерильних чашках Петрі).

Ефективність сполуки КВМ-194 досліджували за такими схемами:

- профілактичною – сполуку вносили в рідке поживне середовище Сабуро з взірцем зрізаної нігтьової пластинки, одноразово за 1 год до інфікування;
- лікувально-профілактичною – сполуку вносили одноразово в рідке поживне середовище Сабуро, одночасно з інфікуванням взірця зрізаної нігтьової пластинки;
- лікувальною – сполуку вносили одноразово через 3 доби після інфікування зразків нігтьової пластинки.

Взірці нігтьових пластинок перенесли в стерильні бюкси з рідким поживним середовищем Сабуро в об'ємі 2,0 мл і наносили на них сполуку КВМ-194 у відповідних концентраціях. У дослідженнях використані 0,25 %, 0,10 % і 0,05 % розчини сполуки КВМ-194.

Експерименти проведено з використанням 3-добової культури *A. niger*, вирощеної на щільному поживному середовищі Сабуро. Посівна доза становила 10^5 конідій/мл. Щільність інокуляту оцінювали спектрофотометрично. Термін інкубації – 7 днів за температури 30 °C. Ефективність сполуки КВМ-194 визначали візуально й оцінювали за наявністю/відсутністю росту *A. niger* на взірцях зрізаних нігтьових пластинок. Спостереження проводили щоденно. На 3, 4, 5, 6 і 7 добу робили фотографії взірців нігтьової пластинки, використовуючи світловий мікроскоп ZEISS Primo Star (Zeiss, Німеччина), та висівали з поверхні на щільне середовище Сабуро.

Досліди супроводжувались відповідними контролями: контроль за станом інтактних зразків нігтьової пластинки; контроль за ростом культури на взірці нігтьової пластинки в рідкому середовищі Сабуро без сполуки. Експерименти були проведені в трьох повторях.

Результати та їх обговорення. Відсутність мікотичного ураження на зрізах здорових нігтів підтверджено мікроскопічно (рис. 1 А). Інтактний зразок нігтьової пластинки був без механічних пошкоджень, гіфи та конідії не виявлено.

Інфікований *A. niger* взірець нігтьової пластинки на 3 добу спостереження

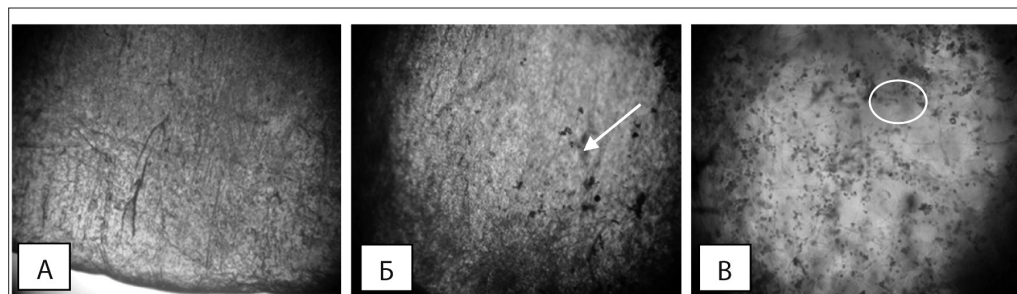


Рис. 1. Мікроскопія нігтьових зрізів: А – інтактний нігтьовий зріз; Б – інфікований нігтьовий зріз, 3 доба спостереження; В – інфікований нігтьовий зріз, 7 доба спостереження. Світлова мікроскопія, об. $\times 40$

Примітка. «↑» – гіфи міцелію гриба, «О» – конідієносії з конідіями.

був вкритий гіфами міцелію, конідії та конідієносці не виявлялись (рис. 1 Б). На 4 та 5 добу спостереження відмічається формування конідієносців з конідіями на гіфах гриба *A. niger*, були наявні різноморфи – скупчення паралельно орієнтованих гіф свідчить про посилення адаптації гриба до мінімізованого субстрату росту. На 6 та 7 добу спостерігали помірний конідіогенез за наявністю скупчення пігментованих конідій, які мали субсферичну або еліпсоїдальну форму (рис. 1 В).

Дані щодо ефективності похідного арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-194 за профілактичного режиму на моделі інфікування зразків нігтьових пластинок *A. niger* наведено на рисунку 2.

Результати проведених експериментів (рис. 2) свідчать, що сполука КВМ-194 у профілактичному режимі виявляє антифунгальний ефект, у концентрації розчину 0,05 % на 3 добу спостереження на зразках нігтьових пластинок гіфи гриба не виявляються. На 4 добу має місце місце розвиток міцелію, на 5–7 добу інтенсивність росту сягає рівня контролю.

За одноразового нанесення на взірці нігтьових пластинок сполуки КВМ-194 у концентрації розчину 0,1 % ріст *A. niger* на зразках не виявлявся впродовж перших 6 діб. На 7 добу експерименту відмічається поява поодиноких гіф міцелію гриба *A. niger* (рис. 2).

Таким чином, проведені експерименти свідчать, що сполука КВМ-194 у профілактичному режимі за одноразового застосування попереджує інфікування взірців нігтьової пластинки *A. niger*. Тривалість інгібуючого ефекту складає 3 доби та 6 діб у разі застосу-

вання 0,05 і 0,1 % розчинів сполуки відповідно.

Отримані результати лікувально-профілактичної ефективності похідного арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-194 на моделі інфікування зразків нігтьових пластинок *A. niger* наведено на рисунку 3.

Отримані дані свідчать, що 0,05 % розчин сполуки КВМ-194 затримує ріст гриба на 3 доби. На 5–6 добу експерименту спостерігається поява поодиноких гіф міцелію (рис. 3). Разом з тим слід відмітити, що сполука в зазначеній концентрації затримує час утворення міцелію; розгалуження гіф і початок конідіогенезу відбувається тільки на 7 добу.

Розчин сполуки КВМ-194 у концентрації 0,1 % проявляє інгібуючу дію, ріст гриба *A. niger* не спостерігається впродовж 5 діб спостереження. На 6–7 добу за мікроскопії на взірцях нігтьових пластинок відмічається поява поодиноких гіф, починає формуватися міцелій (рис. 3).

Таким чином, проведені експерименти на моделі інфікованих зразків нігтьових пластинок *A. niger* свідчать про наявність лікувально-профілактичного ефекту 0,1 % розчину сполуки КВМ-194.

Результати дослідження ефективності похідного арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-194 у лікувальному режимі відображені на рисунку 4.

Дані, наведені на рисунку 4, свідчать, що взірець нігтьової пластинки, інфікований *A. niger*, на 3 добу після інфікування вкритий гіфами міцелію, конідії відсутні.

Розчин сполуки КВМ-194 у концентрації 0,1 % затримував ріст, впливав

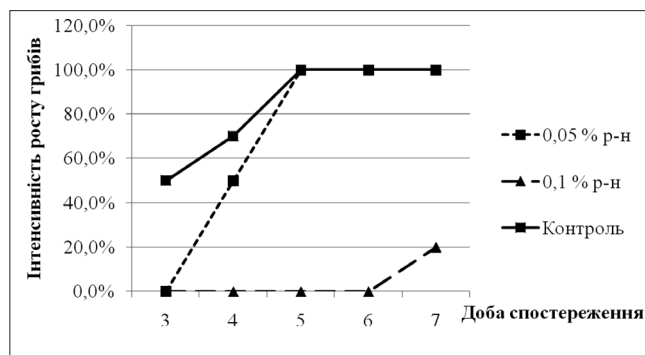


Рис. 2. Ефективність розчинів (інтенсивність росту грибів) похідного арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-194 за профілактичного режиму застосування на моделі інфікування зразків нігтьових пластинок *A. niger*.

Примітка. Тут і на рис. 3–4: контроль – зразок інфікованої нігтьової пластинки без сполуки.

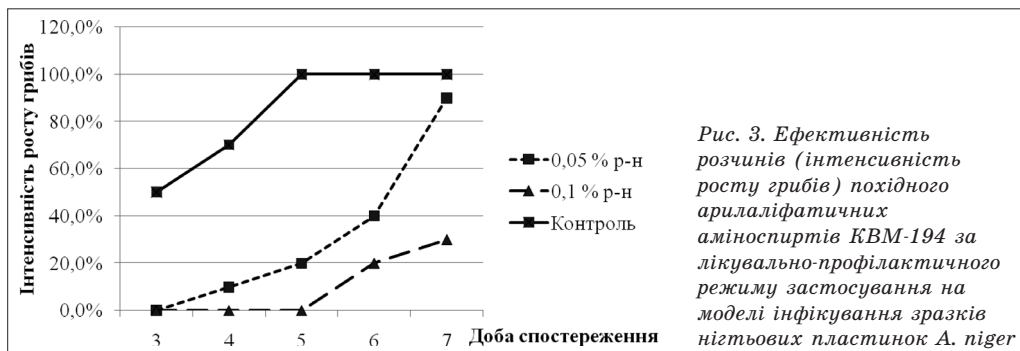


Рис. 3. Ефективність розчинів (інтенсивність росту грибів) похідного арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-194 за лікувально-профілактичного режиму застосування на моделі інфікування зразків нігтьових пластинок *A. niger*

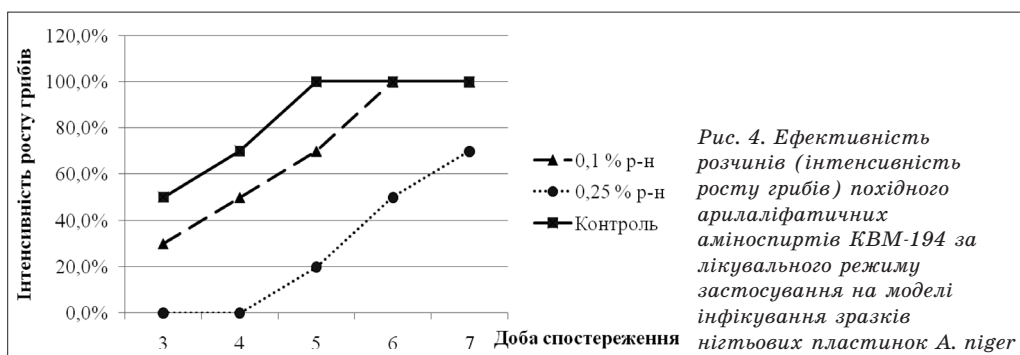


Рис. 4. Ефективність розчинів (інтенсивність росту грибів) похідного арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-194 за лікувального режиму застосування на моделі інфікування зразків нігтьових пластинок *A. niger*

на формування міцелію та конідій; впродовж перших 2 діб після внесення ці грибні елементи не утворювались. З третьої доби ріст гриба *A. niger* відновлюється (рис. 4). Упродовж 4 і 5 доби реєструвалося збільшення кількості та щільності міцелію *A. niger*, а на 6–7 добу (рис. 4) спостерігали повноцінний ріст міцелію та формування конідій культури гриба.

У разі нанесення на зразок нігтьової пластинки 0,25 % розчину сполуки КВМ-194 розвиток міцелію гриба *A. niger* не спостерігається впродовж 4 діб, лише на 5 добу відновлюється ріст міцелію гриба. Упродовж 6 та 7 доби реєструвалося збільшення кількості та щільності міцелію гриба (рис. 4). 0,25 % розчин сполуки КВМ-194 порушує структуру гіф та затримує конідіогенез гриба *A. niger*.

Таким чином, проведені експерименти свідчать, що сполука КВМ-194 за одноразового внесення в інкубаційне середовище зі зразками нігтів, інфікованих *A. niger*, у концентрації розчину 0,1 % призводить до пригнічення життєдіяльності гриба впродовж 2 діб, у концентрації 0,25 % – 4 діб.

Отже, отримані дані демонструють, що нове похідне арилаліфатичних амі-

носпиртів КВМ-194 виявляє виразну антифунгальну дію за умов застосування для попередження розвитку мікозу та його лікування. Перспективність ряду похідних арилаліфатичних аміноспиртів як нових антифунгальних засобів потребує проведення поглиблених досліджень антимікробної активності, зокрема, визначення їхньої активності відносно дерматоміцетів.

Висновки

1. Сполука КВМ-194 проявляє виразну антифунгальну активність, попереджує інфікування взірців нігтьової пластинки *A. niger*, тривалість ефекту складає 3 та 6 діб залежно від концентрації.
2. За умов лікувально-профілактичного режиму застосування сполука КВМ-194 (0,1 % розчин) порушує ріст гриба *A. niger*; упродовж 5 діб спостереження гіфи міцелію та конідії на нігтьових зрізах не утворюються.
3. Сполука КВМ-194 (0,1 і 0,25 % розчини) виявляє антифунгальні властивості за лікувального режиму застосування, затримку росту *A. niger* спостерігали впродовж 2 і 4 діб відповідно.

1. Ариевич А. М. Патология ногтей / А. М. Ариевич, Л. Т. Шецирули. – Тбилиси, 1976. – С. 294.
2. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей в 2 т.; под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. – Москва : Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – С. 720; Т. 2. – С. 928.
3. Рукавишникова В. М. Микозы стоп / В. М. Рукавишникова. – Москва : «Эликс Ком», 2003. – С. 330.
4. Сергеев А. Ю. Грибковые инфекции (руководство для врачей) / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. – Москва, 2003. – С. 185–193.
5. Беличков А. Н. Опыт лечения онихомикоза орунгалом методом пульс-терапии / А. Н. Беличков // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2001. – № 2. – С. 38–40.
6. Иванова Ю. А. Клинические особенности микозов стоп, кистей и онихомикозов у ВИЧ-инфицированных пациентов / Ю. А. Иванова, О. В. Райденко // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 18–12.
7. Коляденко В. Г. Плісеневі гриби – етіопатогенетичне значення у виникненні та розвитку мікозів. Міф чи реальність? Еволюція наукових досліджень / В. Г. Коляденко, В. І. Степаненко // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2001. – № 1. – С. 41–48.
8. Онихомикозы: современные представления об этиологии, эпидемиологии, методах терапии (огляд літератури) [Електронний ресурс] / Т. В. Медведева, Л. М. Леина – Режим доступу: <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/onychomyc.htm>.
9. Сергеев Ю. В. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей / Ю. В. Сергеев, А. Ю. Сергеев. – Москва : Гэотар медицина, 1998. – 126 с.
10. Рукавишникова В. М. Микозы стоп / В. М. Рукавишникова. – Москва : МСД, 1999. – 317 с.
11. Скрипкин Ю. К. Результаты клинического изучения дифлюкана у больных онихомикозом / Ю. К. Скрипкин, Ж. В. Степанова, И. А. Воробьева // Вестн. дерматол. и венерол. – 2001. – № 2. – С. 63–65.
12. Медведева Т. В. Сравнительная характеристика системных антимикотиков в терапии микозов кистей и стоп с онихомикозом: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 03.00.24 «Микология» 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / Медведева Татьяна Владимировна; ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования МЗ Российской Федерации». – Санкт-Петербург, 2004. – 24 с.
13. Pat. № 1098642 USA. Diamino-propanol-compounds for treating ischemia / Subroto Chatterjee; – заявитель Johns Hopkins University. – № 19990937409; заявл. 22.06.1999; опубл. 4.03.2007.
14. Vanillylamide-based propanolamine derivative displays alpha/beta-adrenoceptor blocking and vasodilating properties / J. L. Yeh, J. R. Wu, C. C. Chiu [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2002. – V. 39, № 6. – P. 803–813.
15. Варатян Р. С. Синтез новых потенциальных β-адреноблокаторов аминoproпанолевого ряда / Р. С. Варатян, Э. А. Адамян, М. А. Шейранян // Химический журнал Армении. – 2003. – Т. 56, № 3. – С. 87–91.
16. Pat. № WO/2007/058639. Antibacterial agents / Yerramilli V S N Murthy; – заявитель Idexx Lab Inc, Yerramilli V S N Murthy. – № PCT/US2005/029602; заявл. 23.08.2005; опубл. 4.10.2007.
17. Kondoh O. Piperazine propanol derivative as a novel antifungal targeting 1,3-beta-D-glucan synthase / O. Kondoh, Y. Inagaki, H. Fukuda [et al.] // Biol. Pharm. Bull. – 2005. – V. 28, № 11. – P. 2138–2141.
18. DiCuollo C. J. The metabolism of 3-((5-methyl-5H-as-triazino(5,6-b)-indol-3-yl)amino)-1-propanol (SK&F 21687). A Potent antiviral / C. J. DiCuollo [et al.] // Xenobiotica. – 1973. – V. 3, № 3. – P. 171–178.
19. Антиоксидантные и антирадикальные свойства новых аминокислотных производных аминоспиртов / М. Г. Малакян, Л. А. Вардеванян, Д. Э. Егиазарян [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44, № 8. – С. 19–21.
20. Pat. № 20110118210, USA. Aminopropanol derivatives / Albert Rainer, Francotte Eric, Zecri Frederic, Zollinger Markus. – № US 13/015,825; заявл. 28.08.2003; опубл. 19.05.2011.
21. Pat. № 7625950, USA. Amino-propanol derivatives as sphingosine-1-phosphate receptor modulator / Hinterding Klaus, Spanka Carsten, Zecri Frédéric. – № US 10/554556; заявл. 29.03.2004; опубл. 1.12.2009.
22. Пат. № 23451, Україна. Засіб для лікування порушень пам'яті / Зайцев Л. М., Короткий Ю. В., Красавцев І. І. [та ін.]. – № 94063487; заявл. 16.06.1994; опубл. 29.12.1999, Бюл. № 8.
23. Онихомикоз (диагностика, этиология, эпидемиология, лечение) / А. В. Руденко, Э. З. Коваль, П. П. Рыжков, Е. А. Заплавская. – Киев : ЧП ВМБ, 2007. – 302 с.

З. С. Суворова, Н. О. Вринчану

Антифунгальна дія сполуки KBM-194 на моделі інфікування зразків нігтьових пластинок *Aspergillus niger*

Дослідження антифунгального ефекту розчинів похідного арилаліфатичних аміноспиртів KBM-194 проводили на візрі зрізаній нігтьовій пластинки, ураженій *Aspergillus niger* (модель інфікування зразків нігтьової пластинки).

Встановлено, що сполука KBM-194 на моделі інфікування зразків нігтьових пластинок *Aspergillus niger* виявляє ефективність у профілактичному, лікувально-профілактичному та лікувальному режимах.

Внесення розчинів сполуки KBM-194 в інкубаційне середовище за одну годину до інфікування візрі нігтьових пластинок затримує ріст та розмноження гриба упродовж 3 діб та 6 діб за концентрації

0,05 і 0,1 % відповідно. У разі дослідження розчинів сполуки KBM-194 у лікувально-профілактичному режимі (внесення одночасно з інфікуванням) у концентрації 0,1 % розвиток гриба не спостерігається впродовж 5 днів, за 0,05 % – реєструється порушення утворення міцелію, розгалуження гіф і конідіогенезу. У лікувальному режимі (внесення сполуки через 3 доби після інфікування) розчини сполуки KBM-194 пригнічують ріст гриба упродовж 2 діб – за концентрації 0,1 %, понад 4 доби – за концентрації 0,25 %.

Проведені експерименти свідчать про перспективність похідних арилаліфатичних аміноспиртів як нових антифунгальних засобів і необхідність проведення поглиблених досліджень антимікробної дії сполуки KBM-194, зокрема, визначення її активності відносно дерматомицетів.

Ключові слова: антифунгальна дія, похідне арилаліфатичних аміноспиртів, оніхомікоз, *Aspergillus niger*

З. С. Суворова, Н. А. Врынчану

Антифунгальное действие соединения KBM-194 на модели инфицирования образцов ногтевых пластинок *Aspergillus niger*

Исследование антифунгального эффекта растворов производного арилалифатичных аминоспиртов KBM-194 проводили на срезах ногтевой пластинки, пораженной *Aspergillus niger* (модель инфицирования образцов ногтевой пластинки).

Установлено, что соединение KBM-194 на модели инфицирования образцов ногтевых пластинок *Aspergillus niger* проявляет эффективность в профилактическом, лечебно-профилактическом и лечебном режимах.

Внесение растворов соединения KBM-194 в инкубационную среду за один час до инфицирования срезов ногтевых пластинок задерживает рост и размножение гриба на протяжении 3 и 6 суток при концентрациях 0,05 и 0,1 % соответственно. При исследовании растворов соединения KBM-194 в лечебно-профилактическом режиме (внесение одновременно с инфицированием) в концентрации 0,1 % развитие гриба не наблюдается на протяжении 5 дней, при 0,05 % – регистрируется нарушение образования мицелия, разветвления гиф и конидиогенеза. В лечебном режиме (внесение соединения через 3 суток после инфицирования) соединение KBM-194 подавляет рост гриба на протяжении 2 суток – при концентрации 0,1 %, более 4 суток – при концентрации 0,25 %.

Проведенные эксперименты свидетельствуют о перспективности производных арилалифатичных аминоспиртов в качестве новых антифунгальных средств и необходимости проведения углубленных исследований антимикробного действия соединения KBM-194, в частности, определение активности относительно дерматомицетов.

Ключевые слова: антифунгальное действие, производное арилалифатических аминоспиртов, онихомикоз, *Aspergillus niger*

Z. S. Suvorova, N. A. Vrynchanu

Antifungal activity of the compound KBM-194 in a model of infection of nail plate samples by *Aspergillus niger*

Investigation of the antifungal activity of solutions of the derivative of arylaliphatic aminopropanols KBM-194 was carried out on the nail plate samples by infected *Aspergillus niger* (model of infection of nail plate samples).

The data obtained suggest the compound KBM-194 efficacy in a model of infection of nail plate samples by *Aspergillus niger*. Compound was tested in the preventive, «treatment-preventive» and treatment regimens.

1 hour exposure of 0,05 % and 0,1 % KBM-194 prior inoculation resulted in the inhibition of *A. niger* growth on the nail plate samples for 3 and 6 days respectively. Investigation of KBM-194 action in the «treatment-preventive» regimen (compound was added simultaneously with inoculum) showed alterations of mycelium formation, hyphal branching and conidiogenesis at the 0,05 %. Increase of a concentration to the 0,1 % led to the inhibition of fungal growth during 5 days. KBM-194, tested in the treatment mode (compound was added 3 days after infection), inhibited fungal growth for 2 days at the 0,1 %; the effect of KBM-194 at 0,25 % lasted more than 4 days.

The results obtained indicate the promises of arylaliphatic aminopropanol derivative as a new antifungal compound as well as the prospects of the further investigation of the KBM-194 antimicrobial effect, particularly, its action on dermatomycetes.

Key words: antifungal action, derivative of arylaliphatic aminopropanols, onychomycosis, *Aspergillus niger*

Надійшла: 21 листопада 2017 р.

Контактна особа: Суворова Зінаїда Сергіївна, молодший науковий співробітник, лабораторія фармакології протимікробних засобів, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 83 32.
Електронна пошта: suvorovazina@gmail.com

О. В. Товчига, Ю. Б. Лар'яновська, С. Ю. Штриголь

Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на ефективність і безпечність алопуринолу в експерименті

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: яглиця звичайна
(*Aegopodium podagraria* L.), алопуринол,
метаболізм сечової кислоти

Підвищення ефективності та безпечності гіпоурикемічної терапії залишається важливим завданням. Збільшення концентрації сечової кислоти (СК) у крові є не лише провідним патогенетичним механізмом розвитку подагри, але й долучається до хибних кіл за багатьох захворювань, у тому числі серцево-судинної системи, нирок, а також метаболічному синдромі [1]. Серед гіпоурикемічних препаратів дотепер є актуальним алопуринол (АЛ). Згідно з висновком експертів після узагальнення доказових даних щодо ефективності, безпечності та вартості лікування, АЛ залишається гіпоурикемічним препаратом першої лінії [2], обговорюються його додаткові переваги та потенційне розширення сфер застосування [3].

У той самий час зростає увага до гіпоурикемічних засобів рослинного походження. Як свідчать дані огляду [4], накопичено суттєвий обсяг доказових даних щодо рослинних біологічно активних речовин (БАР) і фітопрепаратів з урикодепресивною та урикозуричною діями. Однак значно менше відомостей щодо ефективності та безпечності комбінованого застосування засобів рослинного походження та синтетичних протиподагричних препаратів, у тому числі АЛ. Так, підвищення ефективності АЛ за його поєднання з сапонінами *Smilax riparia* A.DC. доведено в доклінічних дослідженнях [5], а в комбінації з фітопрепаратами традиційної медицини Китаю – підтверджено в клініці [6, 7]. Суттєвими перевагами комбінованої терапії, які зумовлюють її перспективність, є можливість

зменшення дози, зниження токсичності та сприятливого доповнення фармакодинаміки лікарських препаратів, у тому числі АЛ. Серед діючих речовин протиподагричних фітопрепаратів привертають увагу гідроксикоричні кислоти, в яких встановлена здатність інгібувати ксантиноксидазу (КСО) [8, 9], що в хлорогенової кислоти сприятливо поєднується з протизапальною активністю [10]. Ефекти цієї речовини широко обговорюються в аспекті протидії «хворобам цивілізації», клінічно доведено сприятливий вплив на обмін вуглеводів [11], що є важливим з огляду на залучення гіперурикемії до хибних кіл. Встановлено безпосередній вплив хлорогенової кислоти на пуринергічні процеси в гризунів з діабетом [12].

Гідроксикоричні кислоти є одними з провідних діючих речовин яглиці звичайної (ЯЗ, *Aegopodium podagraria* L.), препарати надземної частини якої нормалізують обмін СК [13], виявляють протидіабетичну, нефро- та гепатопротекторну дії [14]. На тлі надлишку похідних пурину та білків доведено сприятливі метаболічні, нефро- та психотропні ефекти настойки ЯЗ (1 мл/кг) за відсутності токсичної дії, у тому числі на тлі високої дози АЛ (50 мг/кг) і чіткої тенденції до збільшення виживаності на тлі комбінації настойки та АЛ [15]. Однак немає даних щодо змін гістоструктури органів-мішеней (перш за все, нирок) на тлі токсичних доз АЛ, не визначено вплив препаратів ЯЗ на гостру токсичність АЛ. Такі дослідження доцільні, оскільки за умов комбінованої фармакотерапії внаслідок взаємодії БАР на різних рівнях не можна виключити й негативні явища, у тому числі посилення токсичності. Крім того, не досліджено вплив препаратів ЯЗ на ефективність АЛ – його вплив на

КСО у діапазоні терапевтичних, а не токсичних доз.

Мета дослідження – визначити вплив настойки та екстракту ЯЗ на гостру токсичність АЛ, гістоструктуру нирок на тлі токсичних доз АЛ за умов надлишку похідних пурину та білків, а також на пригнічувальну дію АЛ в низькій дозі відносно КСО на моделі гіперурикемії.

Матеріали та методи. Досліди проведено на рандомбредних статевозрілих мишах-самцях і рандомбредних щурах-самцях з дотриманням рекомендацій Європейської Конвенції з питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, за схвалення комісією НФаУ з біоетики. Тварин утримували у віварії ЦНДЛ НФаУ за стандартизованих умов, природного режиму освітлення.

У всіх експериментах настойку, позбавлену спирту, водний розчин екстракту (виготовлення *ex tempore*, об'єм рідини однаковий) вводили гризунам щоденно внутрішньошлунково, тварини груп контролю отримували відповідну кількість питної води. Дози екстракту та настойки 1 г/кг і 1 мл/кг відповідно обрано, виходячи з результатів попередніх експериментів [13, 15]. АЛ вводили внутрішньошлунково у вигляді суспензії. Проведено три серії дослідів:

1) Визначено вплив препаратів ЯЗ на гостру токсичність АЛ у мишей. Тварин рандомізували на три групи: контроль, миші, що до введення АЛ отримували екстракт або настойку ЯЗ. Перед введенням мишей позбавляли корму протягом 4 год. Препарати ЯЗ вводили триразово, один раз на добу, останню дозу – за 40 хв до введення АЛ (у діапазоні доз 125–4000 мг/кг). Доступ тварин до води був вільним, до корму їх допускали через 2 год після введення препаратів. Після введення АЛ за тваринами спостерігали протягом 2 тижнів, реєстрували летальність [16], розраховували LD_{50} за методом Г. Н. Першина [17].

2) Модель порушень пуринового та білкового обміну в щурів відтворювали шляхом 10-денного внутрішньошлункового введення дріжджового екстракту (ДЕ, Roth, Федеративна Республіка Німеччина) у дозі 10 г/кг у вигляді 50 % термічно обробленої суспензії з дода-

ванням кофактору ксантиноксидази – молібдену у вигляді амонію молібдату в кількості, що відповідає 0,3 мг на тварину. Додатково вводили інозин у дозі 50 мг/150 г доочеревинно (д/о). Підходи до відтворення моделі, запропоновані в роботах [18, 19], використано з деякими модифікаціями, що було докладно охарактеризовано [15].

Щури були рандомізовані на 5 груп ($n = 6-10$): інтактний контроль (ІК); модельна патологія (порушення пуринового та білкового обміну, ППБО); ППБО + настойка ЯЗ, 1 мл/кг; ППБО + АЛ, 50 мг/кг; ППБО + АЛ, 50 мг/кг + настойка ЯЗ, 1 мл/кг.

Дозу АЛ обрано як таку, що використовується в експериментах на щурах [20] і здатна чинити органотоксичні ефекти (кардіо- та нефротоксичну дію верифіковано за 10-денного введення в близькій дозі 40 мг/кг на двох лініях щурів [21]).

З огляду на високий вміст калію в екстракті ЯЗ [14], його не досліджували через ризик гіперкаліємії на тлі обструкції ниркових каналців ксантином, яка є ймовірною на тлі токсичних доз АЛ [22]. Інтервал між введеннями ДЕ, АЛ і настойки ЯЗ становив не менш 40 хв. Щурам груп ІК і ППБО вводили еквівалентну кількість води питної (тварини групи ІК також отримували д/о 0,9 % розчин натрію хлориду замість інозину в еквівалентному об'ємі).

На 10-й день після введення досліджуваних препаратів наркотизованих тварин виводили з дослідів, вилучали нирки, фіксували їх у 10 % розчині формаліну, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації, заливали в парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Перегляд і фотографування препаратів здійснено на мікроскопі «Granum DCM 310» з цифровою камерою «Granum DCM 310», з використанням комп'ютера Pentium 2,4GHz (програма TourView).

3) Вплив препаратів ЯЗ на ефективність АЛ вивчено на класичній моделі гіперурикемії, спричиненої в мишей інгібітором урикази – калію оксонатом, яку охарактеризовано в [13] і на якій встановлено нормоурикемічну дію препаратів ЯЗ за введення в режимі монотерапії [13].

Миші були рандомізовані на 5 груп ($n = 6$): інтактний контроль (ІК); гіперурикемія (модельна патологія, МП); гіперурикемія + АЛ, 2,5 мг/кг; гіперурикемія + АЛ, 2,5 мг/кг + екстракт ЯЗ, 1 г/кг; гіперурикемія + АЛ, 2,5 мг/кг + настойка ЯЗ, 1 мл/кг.

АЛ і препарати ЯЗ вводили протягом тижня, як зазначено вище. Інтервал між введеннями АЛ і фітопрепаратів становив не менш ніж 30 хв. На 7 день, через 40 хв після останнього введення препаратів доочередивно вводили калію оксонат («Aldrich», Федеративна Республіка Німеччина) у дозі 250 мг/кг. На піку гіперурикемії – через 2 год після введення інгібітора урикази наркотизованих мишей виводили з досліду, вилучали печінку, одержували плазму крові (антикоагулянт – гепарин *in vitro*), в якій визначали вміст СК ферментативним методом (стандартні набори ТОВ «Спайн-Лаб», Україна). У печінці визначали кількість СК та активність КСО за методикою [23], докладно розглянуто у [13], яка передбачає спектрофотометричне визначення кількості СК, що утворюється за участю КСО, на тлі блокування урикази.

Обраховано медіани, 25 % і 75 % процентилі. Крім того, наведено середні арифметичні та їхні стандартні помилки ($M \pm m$). Центральні тенденції незалежних виборок порівнювали за критерієм U-Манна-Уїтні.

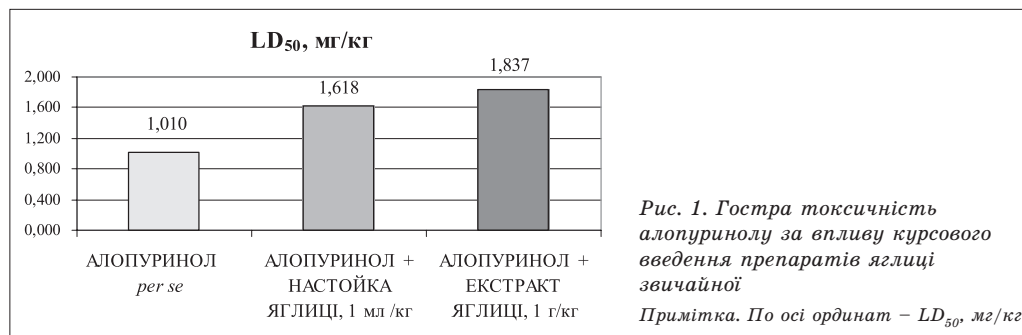
Результати та їх обговорення. 1. *Результати визначення впливу препаратів ЯЗ на гостру токсичність АЛ.* LD_{50} АЛ в інтактних мишей становила 1010 мг/кг, що узгоджується з даними літератури щодо знаходження цього показника в межах 700–2000 мг/кг [22], а також з результатами дослі-

дження [24], в якому зареєстровано летальність 42 % мишей (самці та самки лінії С57BL/6) після внутрішньоплункового введення АЛ у дозі 500 мг/кг. Загибель мишей у наших дослідах відбувалася переважно на 2–3 добу після введення АЛ (в окремих тварин – у період до 5 діб).

Як видно з рисунку 1, попереднє введення настойки та екстракту ЯЗ не лише не підвищувало токсичність АЛ, але й суттєво збільшувало LD_{50} .

Відомо, що за інтоксикації АЛ у гризунів переважним патологічним процесом є обструкція ниркових каналців ксантиновими конкрементами [22]. Тому здатність екстракту ЯЗ підтримувати потік рідини каналцями [14] може пояснювати зменшення токсичності АЛ з відповідним зростанням LD_{50} . Настойка також здатна до нефропротекторної дії, хоча й менш виразної [14]. Отримані дані щодо зменшення токсичності АЛ узгоджуються з попередніми результатами щодо сприятливих ефектів настойки (1 мл/кг) на тлі помірно токсичної дози АЛ 50 мг/кг в обтяжених умовах – на тлі надлишку пуринів і білків, у тому числі зменшення протеїнурії та чітка тенденція до збільшення виживаності [15]. Доповнення цих даних відомостями щодо гістоструктури нирок надалі підтвердило безпечність настойки навіть за умов моделі з обтяженим перебігом.

2. *Результати визначення впливу настойки ЯЗ на гістоструктуру нирок в умовах надлишку похідних пурину та білків, per se та на тлі токсичних доз АЛ.* На відміну від групи ІК, в якій спостерігали нормальну гістоструктуру нирок, після 10-денного введення надлишку пуринів і білків без інших втручань (група ППБО)



відмічено розбіжності в структурі ниркових клубочків: хоча основна їхня частина залишалася без змін (рис. 2), у деяких ущільнювався й зменшувався судинний клубочок, відповідно втрачалася чіткість рисунка петель (рис. 3).

Розбіжності виявлялися й у структурі ниркових каналців, частина яких залишалася незмінною (у проксимальних і дистальних частинах каналців як поверхневих шарів кіркової речовини, так і юкстамедулярних нефронів, а також петель Генле), але в деяких реестрували злушення окремих клітин епітелію, надмірне «розпушення» апікальних відділів клітин і наявність незначних за розміром циліндрів у просвіті. У мозковому шарі відмічено помірну вакуолізацію нефроцитів деяких прямих каналців та аналогічне злушення поодиноких клітин, розширення просвіту частини каналців (рис. 4). У зоні юкстамедулярних нефронів у деяких гістопрепаратах частина нефроцитів звивистих каналців набрякла, вакуолізована, апікальний край клітин нерівний (рис. 5). У деяких каналцях не визначався просвіт, окремі каналці були розширені, зі змінами клітин, що їх вистеляють, та наявністю злущених клітин.

За введення настойки ЯЗ гістоструктура нирок принципово не відрізнялася від такої в групі ППБО. Виявлялися аналогічні розбіжності в структурі клубочків: за наявності практично незмінних клубочків у деяких реестрували ущільнення судин з відповідним збільшенням просвіту капсули Шумлянського-Боумена (характер змін відповідає рис. 3). У каналцях також спостерігали

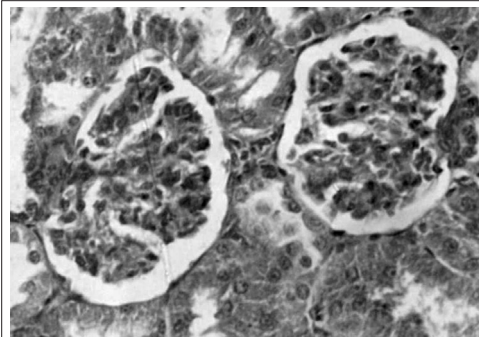


Рис. 2. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків. Нормальна гістоструктура ниркових клубочків. Гематоксилін-еозин. $\times 250$



Рис. 3. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків. Збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена. Гематоксилін-еозин. $\times 250$

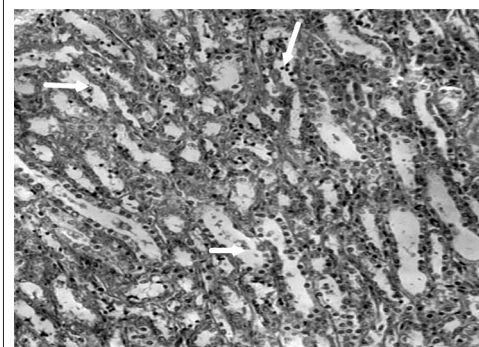


Рис. 4. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків. Прямі каналці мозкового шару. Помірна вакуолізація частини епітелію, злушення незначної кількості епітеліальних клітин (позначено стрілками), розширення просвіту частини каналців. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

різну виразність змін: у деяких нефроцитах звивистих каналців відмічали «розпушення» клітин за наявності циліндрів у просвіті кіркових нефронів, вакуолізації епітелію петель Генле, тимчасом як були наявними й незмінні звивисті каналці кіркових нефронів (рис. 6) з поодинокими злущеними клітинами. У мозковому шарі відмічалася вакуолізація нефроцитів прямих каналців, розширення просвіту деяких з них. У зоні юкстамедулярних нефронів частина нефроцитів звивистих каналців набрякла, вакуолізована, просвіт каналців подекуди не визначається. Інші каналці розширені, нефроцити, що їх вистеляють, сплюснені. Іноді видно злущені клітини (рис. 7). В окремих каналцях зустрічалися циліндри.

Уведення АЛ на тлі надлишку пуринів і білків спричиняло тяжке ураження нирок. Як відмічено в [15], виживаність на тлі АЛ за 10 діб склала 44,4 %

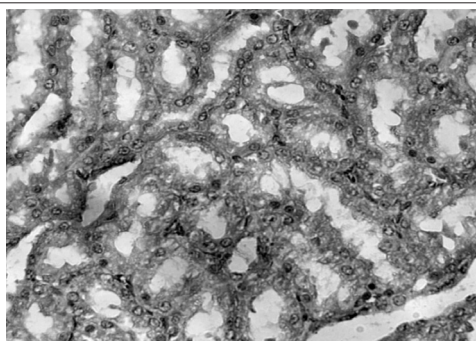


Рис. 5. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків. Вакуолізація, розпушення апікального краю клітин канальців юкстамедулярних нефронів. Гематоксилін-еозин. $\times 250$

(80,0 % на тлі настойки ЯЗ; $p > 0,05$), коефіцієнт маси нирок зростає майже триразово, гіперкреатиніємія сягала 170–180 мкмоль/л за падіння ШКФ та кліренса сечовини (настойка не впливала на ці показники). У відповідності з цим розвивалися зміни гістоструктури нирок, ступінь яких не мала принципових відмінностей у окремих тварин як на тлі АЛ *per se*, так і за введення досліджуваної настойки.

Макроскопічно, крім збільшеного розміру нирок, виявлявся їхній блідий колір та відсутність виразних шарів на розрізі. Мікроскопічно стан клубочків був неоднозначним: за наявності великої кількості клубочків зі збереженою нормальною гістоструктурою у деяких відбувалося розширення просвіту капсули Шумляньського-Боумана, судинний клубочок зменшений, «зіщулений», «ущільнений» (відповідно редуковано просвіт петель капілярної сітки) або частково чи повністю зруйнований (рис. 8). В одному гістопрепараті виявлено поодинокі клубочки з налипанням лейкоцитів і макрофагів на внутрішню поверхню епітелію капсули.

У кірковому шарі (особливо в зоні мозкових променів), у мозковому шарі, ділянці ниркового сосочка значна кількість канальців з виразним розширенням просвіту та сплосченим епітелієм. Виразність тубулоектазії різних відділів нефрону в усіх тварин практично однакова (рис. 9). У просвіті низки канальців різних відділів нефрону помітні різні за об'ємом і щільністю базофільно забарвлені маси аморфної

чи дещо шаруватої речовини або її фрагменти, завжди інфільтровані різною кількістю макрофагів (та нечисленними поліморфноядерними лейкоцитами), що знаходилися на різних стадіях фагоцитозу. У деяких канальцях були помітні лише макрофаги (рис. 10). У просвіті міжтубулярних капілярів на окремих ділянках виявлялася значна кількість моноцитів. Стан клітин, що вистилають стінки канальців нефронів, також був різним (рис. 11). У канальцях з ознаками ектазії вони сплюснені, місцями злуцнені до просвіту. В окремих канальцях клітини перебували в стані дистрофії (аж до баллонної),

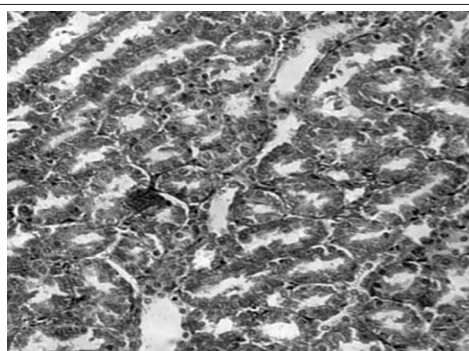


Рис. 6. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків і настойки яглиці звичайної в дозі 1 мл/кг. Звивисті канальці нефронів поверхневих зон кіркової речовини. Відсутність патологічних змін. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

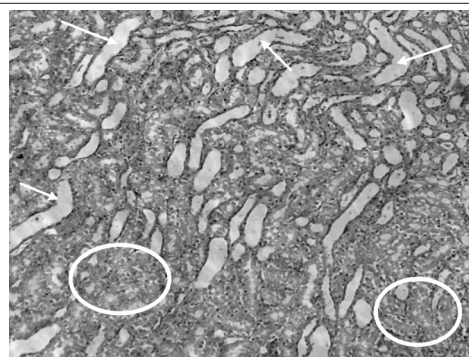


Рис. 7. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків і настойки яглиці звичайної в дозі 1 мл/кг. У зоні юкстамедулярних нефронів частина нефроцитів звивистих канальців набрякла, вакуолізована, просвіт деяких канальців не визначається (виділення). Інші канальці розширені, нефроцити, що їх вистилають, сплюснені (позначено стрілками). Поодинокі злуцнені клітини. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

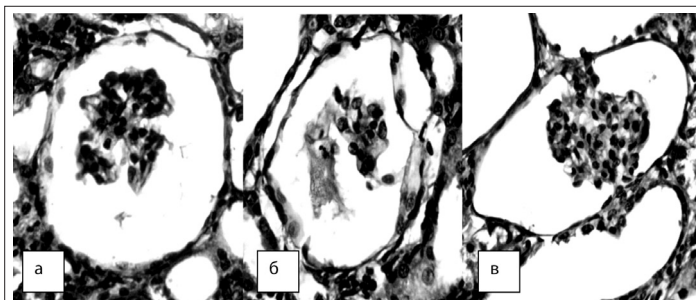


Рис. 8. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів та білків і алопуринолу в дозі 50 мг/кг. Виразне збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена, судинний клубочок «зіщулений» (а), зруйнований (б), «ущільнений» (в). Гематоксилін-еозин. $\times 400$ (а-б), $\times 250$ (в)

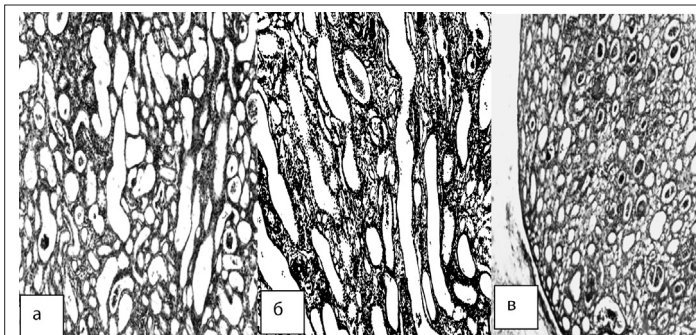


Рис. 9. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів та білків і алопуринолу в дозі 50 мг/кг. Тубулоектазія (а – кіркова речовина, б – мозкова речовина, в – ділянка ниркового сосочка). Гематоксилін-еозин. $\times 100$

що призводило до часткової або повної дезорганізації структури каналців. Незмінна за даними світлової мікроскопії гістоструктура каналців була збережена лише в незначній їх частині. Порухення гістоструктури також відмічено й у разі обтурації просвіту каналців базофільними масами та фагоцитарними циліндрами, цілісність стінки каналця в деяких випадках порушувалася та спостерігали ознаки наявності базофільних мас поза просвітом каналця. Міжтубулярна тканина в усіх відділах нирки всіх тварин інфільтрована фагоцитами, інколи дуже густо, що зумовлювало подальше порушення гістоархітектоніки нефронів (рис. 12). У мозковій речовині, крім вищерозглянутих змін, часто відмічали фіброз інтерстицію.

Таким чином, за введення АЛ у дозі 50 мг/кг за умов надлишку пуринів і білків реєстрували ознаки суворої нефротоксичності. Згідно з даними [22], токсичність АЛ зумовлена саме обструкцією ниркових каналців ксантином (меншою мірою гіпоксантином, водорозчинність якого вище), що є особливо виразною в невеликих тварин – що менше маса тіла, то більше співвідношення між кількістю пуринових

похідних і потоком рідини каналцями та відповідно більше ризик утворення конкрементів. Ураження клубочків можна розцінювати як вторинне за наявності прямого негативного впливу надлишку білка. Дані функціональних досліджень [15] щодо порушень реабсорбції натрію та води, ретенції азотистих метаболітів, розвитку протеїнурії, зростання активності γ -глутамілтрансферази, тенденції до збільшення каліємії узгоджуються з виявленими змінами гістоструктури. Як зазначено вище, за визначення гострої токсичності АЛ загибель мишей у наших дослідках відбувалася переважно на 2–3 добу (інколи в період до 5 діб), що також може відповідати перебігу ГНН.

У дослідках на щурах на тлі надвисокої кількості прекурсорів ксантину (як компонентів ДЕ, які надходили з ШКТ у складі ДЕ, так і інозину, який вводили парентерально), обструкція каналців розвивалася за впливу відносно невисоких доз АЛ. Ці результати узгоджуються з даними [21], згідно з якими нирка (разом з серцем) розглядається як основна мішень токсичної дії АЛ, також верифіковано гідронефроз, наявність конкрементів і гіперазотемію. Відомо, що в умовах спадкової недо-

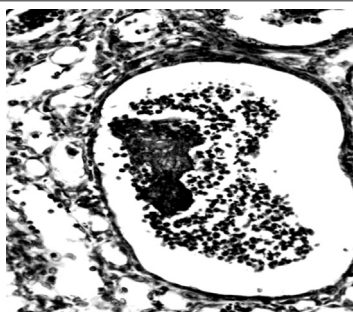


Рис. 10. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків і алопуринолу в дозі 50 мг/кг. Базофільно забарвлені маси з макрофагами, що їх оточують. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

статньої активності КСО/ксантиндегідрогенази за надлишку ксантину наявна ксантинурія з розвитком нефро/уролітіазу, який може ускладнюватись інфікуванням, призводити до обструктивної ГНН, розвитку ХНН [25]. У мишей, нокаутних за гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферазою, на тлі АЛ підтверджено різке зростання вмісту гіпоксантину, ксантину, інозину в крові (за зниженої урикемії) і виявлено зміни нирок, подібні до таких у нашому дослідженні: накопичення кристалів у просвіті каналців, які за даними ВЕЖХ ідентифіковано як ксантин, ділятація каналців з наявністю мас і злущених клітин у просвіті (зміни органел епітеліальних клітин підтверджено даними електронної мікроскопії), а також зміни клубочків з ознаками гломерулосклерозу та розширення капсули Шумлянського-Боумана, патологічні зміни в тубулоінтерстиції, наявність макрофа-

гів як у кірковій речовині навколо розширених каналців, так і у мозковій речовині [26]. У нашому дослідженні безпосередній вплив на активність гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферази не здійснювався, проте можна припустити, що потужність цього шляху утилізації пуринів не є достатньою за їхнього значного нефізіологічного надлишку, причому вказують на меншу активність ферменту саме відносно ксантину порівняно з гіпоксантином і гуаніном [27].

Вищерозглянуті результати гістологічних досліджень також вказують на те, що первинна обструкція каналців спричиняла активацію імунної системи та фагоцитоз чужорідних утворень, який, проте, не міг забезпечити їхню повну елімінацію та долучався до подальшого порушення ниркової гістоструктури. У цитованій вище роботі [26] одержано прямі докази активації прозапальних процесів та залучення фагоцитарної системи до ушкодження нирок на тлі обструкції каналців ксантином: наявність макрофагів підтверджено не лише мікроскопічно, але й імуногістохімічно (за маркером CD68), у нирках встановлено зростання рівня прозапальних маркерів *gp91phox*, *MCP-1*, *TNF- α* . При цьому віддавна відомо, що утворення вільних радикалів, перш за все супероксиду, за фагоцитозу зумовлює подальше ушкодження тканин [28].

Відсутність захисного ефекту настойки ЯЗ можна пояснити тяжкістю перебігу

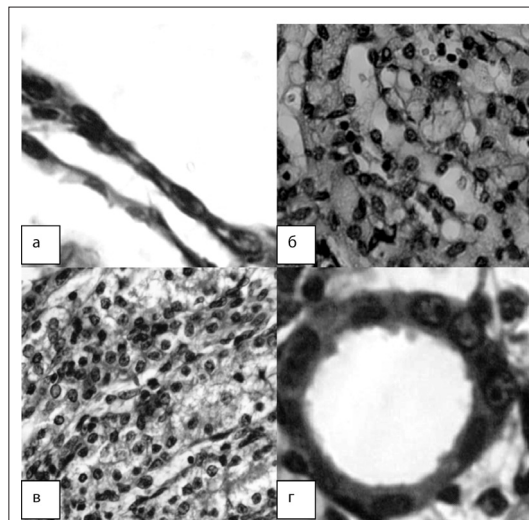


Рис. 11. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків і алопуринолу в дозі 50 мг/кг. Канальці: «сплюснення» (а), дистрофія (б), відсутність змін (в) тубулонефроцитів. Дезорганізація структури каналців (г). Гематоксилін-еозин. $\times 1000$ (а, в); $\times 250$ (в); $\times 400$ (б)

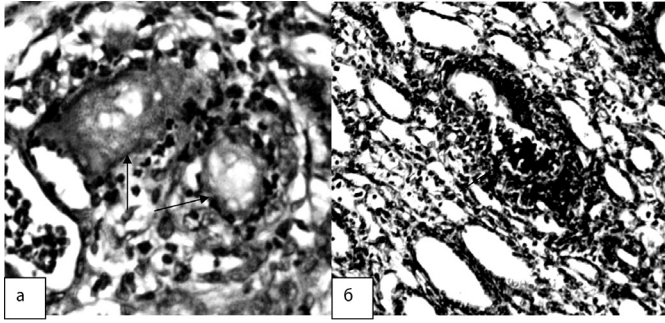


Рис. 12. Нирка щура після 10-денного введення надлишку пуринів і білків і алопуринолу в дозі 50 мг/кг. Обтурація просвіту каналців базofilними масами (позначено стрілками, а), порушення цілісності стінки каналців, макрофагальна інфільтрація міжтубулярних просторів (позначено стрілкою, б). Гематоксилін-еозин. $\times 250$ (а); $\times 200$ (б)

модельної патології: накопичення ксантину в умовах надлишку пуринів на тлі блокування КСО призводило до виразної обструкції каналців. Як показано раніше, настойка ЯЗ не протидіяла впливу АЛ на КСО [15], а забезпечити повну утилізацію вкрай великих кількостей прекурсорів пуринів гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферазою малоймовірно. Отже, за таких умов не було можливим усунути надлишок ксантину за рахунок ефектів БАР настойки, що й виявлялося в гістологічних дослідженнях. Однак, час, як відмічено вище, настойка сприятливо впливала на виживаність, реабсорбцію натрію та зменшувала протеїнурію.

3. *Результати визначення впливу препаратів ЯЗ на ефективність АЛ в дозі 2,5 мг/кг на моделі гіперурикемії.* Як видно з даних таблиці 1, введення мишам калію оксонату закономірно збільшувало урикемію більш ніж на 60 % за відсутності суттєвих змін вмісту СК у печінці, що відповідає результатам попередніх дослідів [13]. Можна зазначити, що ця концентрація СК у печінці буде визначатися не лише інтенсивністю процесів синтезу й розпаду в межах органу, але й активністю транспортних систем. Відомо, що уриказа в гризунів локалізована виключно в пероксисомах печінки та відповідно забезпечує окиснення всієї СК організму [29], також доведено, що за селективної інактивації транспортеру GLUT9 у печінці нокаутних мишей розвивається гіперурикемія внаслідок зниження доступності СК для дії урикази [30].

За даними літератури активність КСО у печінці мишей на тлі введення оксонату калію може як зростати [31], так і залишатися без змін [13]. За умов наших дослідів виявляли збільшення активності ферменту в групі МП (табл. 1), досліджувані препарати виявляли здатність до його інгібування.

АЛ було використано в дозі 2,5 мг/кг, яку вважали субтерапевтичною, виходячи з того, що доза 5 мг/кг застосовується на моделях гіперурикемії в мишей як ефективна [31], а доза 10 мг/кг виявляла дуже активну дію в попередніх експериментах з інгібуванням КСО на 86 % [13]. Як видно з таблиць 1 та 2, навіть у цій низькій дозі АЛ призводив до помірного пригнічення КСО, забезпечуючи підтримання нормоурикемії та не спричиняючи зсувів вмісту СК у печінці.

Введення мишам препаратів ЯЗ на тлі АЛ не лише не перешкоджало його дії, але й забезпечувало високодостовірне відносно групи МП інгібування КСО (відмінності з показником інтактного контролю знаходилися на рівні $p = 0,07$ на тлі екстракту та $p = 0,06$ на тлі настойки). У тварин, які одержували екстракт, урикемія була зіставлюваною з показником групи монотерапії АЛ, а в мишей, лікованих настойкою, вона надалі зменшувалася, розбіжності з усіма іншими групами (крім групи екстракту) були достовірними. Оскільки в цій групі не спостерігали зменшення активності КСО порівняно з групою, якій вводили АЛ *per se*, можна припустити залучення ниркових механізмів до зниження урикемії. Такі механізми

Показники обміну сечової кислоти за умов гіперурикемії, індукованої калію оксонатом у мишей, та впливу препаратів яглиці звичайної й алопуринолу, $M \pm m$; Q_{50} ($Q_{25}-Q_{75}$); $n = 5-8$

Показник	Інтактні тварини	Гіперурикемія (калію оксонат, модельна патологія)	Гіперурикемія (калію оксонат) + алопуринол, 2,5 мг/кг	Гіперурикемія (калію оксонат) + алопуринол, 2,5 мг/кг + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	Гіперурикемія (калію оксонат) + алопуринол, 2,5 мг/кг + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг
Урикемія, ммоль/л	$0,090 \pm 0,014$ 0,098 (0,062–0,117)	$0,178 \pm 0,026$ 0,160** (0,135–0,213)	$0,076 \pm 0,023$ 0,057* (0,052–0,066)	$0,071 \pm 0,027$ 0,046* (0,034–0,094)	$0,036 \pm 0,004$ 0,037****# (0,027–0,043)
Уміст сечової кислоти в печінці, мг/г тканини	$0,248 \pm 0,053$ 0,274 (0,146–0,303)	$0,264 \pm 0,028$ 0,267 (0,194–0,324)	$0,237 \pm 0,054$ 0,209 (0,168–0,342)	$0,245 \pm 0,043$ 0,246 (0,151–0,346)	$0,303 \pm 0,058$ 0,317 (0,253–0,339)
Уміст сечової кислоти в печінці, ммоль/г білка	$12,80 \pm 2,24$ 15,3 (9,38–16,8)	$15,40 \pm 1,34$ 15,1 (13,9–15,9)	$13,0 \pm 2,54$ 14,0 (9,88–18,3)	$13,60 \pm 2,44$ 11,2 (9,31–19,6)	$20,30 \pm 4,08$ 18,8 (17,3–24,7)
Активність КСО в печінці, нкат/г тканини	$0,327 \pm 0,031$ 0,289 (0,274–0,391)	$0,512 \pm 0,055$ 0,516** (0,436–0,560)	$0,277 \pm 0,094$ 0,152 (0,138–0,391)	$0,168 \pm 0,057$ 0,096*** (0,061–0,251)	$0,241 \pm 0,048$ 0,211** (0,193–0,252)
Активність КСО в печінці, нкат/г білка	$3,02 \pm 0,48$ 2,98 (2,27–3,68)	$7,26 \pm 2,04$ 5,95 (4,21–7,82)	$2,41 \pm 0,60$ 2,00* (1,24–3,55)	$1,66 \pm 0,61$ 0,89*** (0,71–2,50)	$2,65 \pm 0,45$ 2,48* (1,94–3,40)

Примітка. **Статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p < 0,02$); ***статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p < 0,01$);*статистично значущі відмінності з показником групи МП ($p < 0,05$); **статистично значущі відмінності з показником групи МП ($p < 0,02$); ***статистично значущі відмінності з показником групи МП ($p < 0,01$); *статистично значущі відмінності з показником тварин, що одержували алопуринол ($p < 0,05$).

Узагальнення ефективності препаратів яглиці звичайної та алопуринолу за умов гіперурикемії, індукованої калію оксонатом у мишей

Препарат	Зниження урикемії (% відносно показника групи модельної патології)	Інгібування ксантиноксидази (% відносно показника групи інтактних тварин)	Посилання
Алопуринол, 2,5 мг/кг	57,3	32,9	За даними таблиці 1
Алопуринол, 10 мг/кг	83,9	85,9	За даними [13]
Екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	42,5	67,4	За даними [13]
Екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг + алопуринол, 2,5 мг/кг	60,1	70,1	За даними таблиці 1
Настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	35,2	51,1	За даними [13]
Настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг + алопуринол, 2,5 мг/кг	79,7	16,8	За даними таблиці 1

для екстракту та настойки ЯЗ доведено [13, 14]. Щодо відносного збільшення рівня СК у печінці мишей на тлі настойки, то воно не сягало достовірного рівня відносно показників інтактного контролю, по друге, можливий фазовий характер змін показників пуринового обміну. Безпосередній вплив компонентів ЯЗ на активність урикази, виходячи з результатів попередніх дослідів, малоймовірний.

Отже, за поєднаного введення екстракту ЯЗ і АЛ за умов гіперурикемії, спричиненої оксонатом калію в мишей, спостерігається збереження нормоурикемічної активності, а за комбінації настойки ЯЗ з АЛ – посилення нормоурикемічної активності. Одержані дані підтверджують доцільність подальших досліджень комбінацій АЛ та препаратів ЯЗ.

Висновки

1. Настойка (1 мл/кг) і, особливо, екстракт ЯЗ (1 г/кг) значно зменшують гостру токсичність АЛ в мишей.
2. На тлі надлишку похідних пурину та білків у щурів настойка ЯЗ (1 мл/кг) виявляє нейтральність щодо гістоструктури нирок як *per se*, так і за поєднаного введення з АЛ (50 мг/кг).
3. За умов гіперурикемії, спричиненої калію оксонатом у мишей, та комбінованого застосування АЛ в субтерапевтичній дозі (2,5 мг/кг) з настойкою (1 мл/кг) і, особливо, екстрактом ЯЗ (1 г/кг) забезпечується достовірне інгібування КСО, нормоурикемічна активність збережена на тлі екстракту та достовірно підвищується у разі використання настойки.

1. Sharaf El Din U.A. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review / U. A. Sharaf El Din, M. M. Salem, D. O. Abdulazim // J. Adv. Res. – 2017. – V. 8, № 5. – P. 537–548.
2. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative / F. Sivera, M. Andrés, L. Carmona [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – V. 73. – P. 328–335.
3. Allopurinol as a kidney-protective, cardioprotective, and antihypertensive agent: hype or reality? / M. Kanbay, Ya. Solak, A. Gaipov [et al.] // Blood Purif. – 2014. – V. 37. – P. 172–178.
4. Ling X. A review of phytotherapy of gout: perspective of new pharmacological treatments / X. Ling, W. Bochu // Pharmazie. – 2014. – V. 69. – P. 243–256.
5. Hypouricemic effect of allopurinol are improved by Pallidifloside D based on the uric acid metabolism enzymes PRPS, HGPRT and PRPPAT / H. G. Li, P. Y. Hou, X. Zhang [et al.] // Fitoterapia. – 2016. – V. 113. – P. 1–5.

6. Chen Q. Clinical study on treatment of hyperuricaemia by retention enema of Chinese herbal medicine combined with allopurinol / Q. Chen, L. Ma, W. Akebaier // Chin. J. Integr. Med. – 2009. – V. 15, № 6. – P. 431–434.
7. Stage-based treatment of gouty arthritis by combination therapy of traditional Chinese and Western medicines: a randomized controlled trial / Y. F. Wang, B. H. Li, M. Zhang [et al.] // Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. – 2008. – V. 6. – P. 576–580.
8. Talla Srinivasa R. R. Xanthine oxidase inhibitory activity of caffeic, chlorogenic and ferulic acids / R. R. Talla Srinivasa, C. Halter Rob, Dwivedi Chandradhar // Biochem. Arch. – 1996. – V. 12, № 6. – P. 245–247.
9. Screening of ferulic acid related compounds as inhibitors of xanthine oxidase and cyclooxygenase-2 with anti-inflammatory activity / S. H. Nile, E. Y. Ko, D. H. Kim, Y.-S. Keum // Rev. Bras. Farmacogn. – 2016. – V. 26. – P. 50–55.
10. Study on the anti-gout activity of chlorogenic acid: improvement on hyperuricemia and gouty inflammation / Z. Q. Meng, Z. H. Tang, Y. X. Yan [et al.] // Am. J. Chin. Med. – 2014. – V. 42, № 6. – P. 1471–1483.
11. Effect of chlorogenic acid administration on glycemic control, insulin secretion, and insulin sensitivity in patients with impaired glucose tolerance / Zuñiga L. Y., Aceves-de la Mora M. C., González-Ortiz M. [et al.] // J. Med. Food. – 2018. – V. 21, № 5. – P. 469–473.
12. Effects of chlorogenic acid, caffeine and coffee on components of the purinergic system of streptozotocin-induced diabetic rats / N. Stefanello, R. Schmatz, L. B. Pereira [et al.] // J. Nutr. Biochem. – 2016. – V. 38. – P. 145–153.
13. Койро О. О. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) та 3-О-галактозиду кемпферолу на обмін сечової кислоти в мишей у нормі та за гіперурикемії / О. О. Койро, С. Ю Штриголь // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 3. – С. 47–52.
14. Goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) biological activity and the possibilities of its use for the correction of the lipid metabolism disorders / O. V. Tovchiga, O. O. Koyro, S. I. Stepanova [et al.] // Харчова наука і технологія. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 9–20.
15. Товчига О. В. Ефекти настійки яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на тлі токсичних доз алопуринолу в умовах надлишку похідних пурину та білків / О. В. Товчига // Клінічна фармація. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 55–66.
16. Доклінічні дослідження лікарських засобів; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – С. 74–97.
17. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, № 3–4. – С. 2090–2120.
18. Дисфункция щитовидной железы при экспериментальной гиперурикемии / Ю. И. Николенко, В. Ю. Николенко, Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51, № 1. – С. 72–75.
19. Chen G. L. Effect and mechanism of total saponin of *Dioscorea* on animal experimental hyperuricemia / G. L. Chen, W. Wei, S. Y. Xu // Am. J. Chin. Med. – 2006. – V. 34, № 1. – P. 77–85.
20. Salama A. A. Neurotherapeutic effect of allopurinol against brain injury in hyperlipidemic rats / A. A. Salama, B. M. Ibrahim // Afr. J. Pharm. Pharmacol. – 2015. – V. 9, № 22. – P. 567–575.
21. Wexler B. C. Allopurinol-induced myocardial and renal damage in nonarteriosclerotic (virgin) and arteriosclerotic (breeder) Sprague-Dawley rats / B. C. Wexler, B. P. Greenberg // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1978. – V. 157, № 4. – P. 541–549.
22. Uric acid. Handbook of Experimental Pharmacology; ed. W. N. Kelley, I. M. Weiner. – Berlin, Heidelberg, New York : Springer-Verlag, 1978. – P. 504.
23. Urinary excretion of purine derivatives and tissue xanthine oxidase (EC 1.2.3.2) activity in buffaloes with special reference to differences between buffaloes and *Bos taurus* cattle / X. B. Chen, L. Samaraweera, D. J. Kyle [et al.] // Br. J. Nutr. – 1996. – V. 75. – P. 397–407.
24. Lü J. M. 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyde (DHNB) is a potent inhibitor of xanthine oxidase: a potential therapeutic agent for treatment of hyperuricemia and gout / J. M. Lü, Q. Yao, C. Chen // Biochem. Pharmacol. – 2013. – V. 86, № 9. – P. 1328–1337.
25. Akinci N. Classical xanthinuria: a rare cause of pediatric urolithiasis / N. Akinci, A. Çakıl, A. Öner // Turk. J. Urol. – 2013. – V. 39. – P. 274–276.
26. The renal phenotype of allopurinol-treated HPRT-deficient mouse / C. Zennaro, F. Tonon, P. Zarattini [et al.] // PLoS One. – 2017. – V. 12, № 3. – Art. e0173512.
27. Watts R. W. Molecular variation in relation to purine metabolism / R. W. Watts // J. Clin. Pathol. Suppl. – 1974. – V. 8. – P. 48–63.
28. McCord J. M. Phagocyte-produced free radicals: roles in cytotoxicity and inflammation / J. M. McCord, K. Wong // Ciba Found Symp. – 1978. – V. 65. – P. 343–360.
29. Moriwaki Y. Enzymes involved in purine metabolism – a review of histochemical localization and functional implications / Y. Moriwaki, T. Yamamoto, K. Higashino // Histol. Histopathol. – 1999. – V. 14, № 4. – P. 1321–1340.
30. Urate-induced acute renal failure and chronic inflammation in liver-specific Glut9 knockout mice / F. Preitner, A. Laverriere-Loss, S. Metref [et al.] // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2013. – V. 305, № 5. – P. F786–F795.

31. Comparative effects of green and black tea extracts on lowering serum uric acid in hyperuricemic mice / C. Zhu, L. L. Tai, X. C. Wan // Pharm. Biol. – 2017. – V. 55, № 1. – P. 2123–2128.

О. В. Товчига, Ю. Б. Лар'яновська, С. Ю. Штриголь

Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на ефективність і безпечність алопуринолу в експерименті

Отримано дані, які підтверджують доцільність поєднаного застосування екстракту та настойки надземної частини яглиці звичайної з алопуринолом. Встановлено, що настойка (1 мл/кг) і, особливо, екстракт яглиці (1 г/кг) значно зменшують гостру токсичність алопуринолу в мишей. На тлі надлишку похідних пурину та білків (10-денне введення дріжджового екстракту щурам у дозі 10 г/кг з додаванням молібдену в кількості 0,3 мг на тварину та доочеревинним уведенням інозину в дозі 50 мг/150 г) настойка яглиці звичайної (1 мл/кг) виявляє нейтральність щодо гістоструктури нирок як *per se*, так і за поєднаного введення з алопуринолом (50 мг/кг). За умов гіперурикемії, спричиненої калію оксонатом у мишей, та комбінованого застосування алопуринолу в субтерапевтичній дозі (2,5 мг/кг) з настоєю (1 мл/кг) або екстрактом яглиці звичайної (1 г/кг) забезпечується достовірне інгібування ксантиноксидази, нормоурикемічна активність збережена на тлі екстракту та достовірно підвищується за використання настойки.

Ключові слова: яглиця звичайна (*Aegopodium podagraria* L.), алопуринол, метаболізм сечової кислоти

О. В. Товчига, Ю. Б. Ларьяновская, С. Ю. Штрыголь

Влияние препаратов сыти обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) на эффективность и безопасность аллопуринола в эксперименте

Получены данные, подтверждающие целесообразность сочетанного применения экстракта и настойки надземной части сыти обыкновенной с аллопуринолом. Показано, что настойка (1 мл/кг) и особенно экстракт сыти (1 г/кг) значительно снижают острую токсичность аллопуринола у мышей. На фоне избытка пуриновых производных и белков (10-дневное введение дрожжевого экстракта крысам в дозе 10 г/кг с добавлением молибдена в количестве 0,3 мг на животное и внутрибрюшинным введением инозина в дозе 50 мг/150 г) настойка сыти (1 мл/кг) является нейтральной относительно гистоструктуры почек как *per se*, так и при сочетанном введении с аллопуринолом (50 мг/кг). В условиях гиперурикемии, вызванной калия оксонатом у мышей, при комбинированном применении аллопуринола в субтерапевтической дозе (2,5 мг/кг) с настоєю (1 мл/кг) или экстрактом сыти обыкновенной (1 г/кг) обеспечивается достоверное ингибирование ксантиноксидазы, нормоурикемическая активность сохранена на фоне экстракта и достоверно повышается при использовании настойки.

Ключевые слова: сыть обыкновенная (*Aegopodium podagraria* L.), аллопуринол, обмен мочевой кислоты

O. V. Tovchiga, Yu. B. Laryanovska, S. Yu. Shtrygol'

The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) preparations on the efficacy and safety of allopurinol in the experiment

The data have been obtained confirming the expediency of combined use of the extract and tincture of goutweed aerial part with allopurinol. It was shown that the tincture (1 ml/kg) and especially the extract of goutweed (1 g/kg) significantly reduced the acute toxicity of allopurinol in mice. Against the background of excessive purine derivatives and proteins intake (10-day administration of yeast extract to rats at a dose of 10 g/kg with the addition of molybdenum in an amount of 0,3 mg per animal and intraperitoneal administration of inosine at a dose of 50 mg/150 g) the tincture (1 ml/kg) *per se* and in combination with allopurinol (50 mg/kg) was neutral as to the histological structure of the kidneys. Under the conditions of hyperuricemia induced by potassium oxonate in mice, combined use of allopurinol in subtherapeutic dose (2,5 mg/kg) with the tincture (1 ml/kg) or with the extract (1 g/kg) results in the significant xanthine oxidase inhibition, normourocemic activity is preserved against the background of the extract and significantly increased after the administration of the tincture.

Key words: goutweed (*Aegopodium podagraria* L.), allopurinol, uric acid metabolism

Надійшла: 30 квітня 2018 р.

Контактна особа: Штриголь С. Ю., Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002.

О. В. Товчига¹, С. Ю. Штриголь¹, Т. В. Горбач²,
Р. Д. Дейко¹, В. В. Цивунін¹

Психотропні та метаболічні ефекти препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) і метформіну в мишей з алоксановим діабетом

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

²Харківський національний медичний університет

Ключові слова: яглиця звичайна
(*Aegopodium podagraria* L.), алоксан,
метформін, сечова кислота, психотропні
ефекти

Серед речовин рослинного походження з сприятливою метаболічною, у тому числі протидіабетичною активністю, важливе місце займають гідроксикоричні кислоти. Вони є діючими речовинами низки лікарських рослин, а також обумовлюють позитивні ефекти вживання кави, а саме зменшення ризику діабету 2 типу [1] та активно досліджуються на доклінічному етапі [2]. Ці речовини є одними з основних компонентів яглиці звичайної (ЯЗ, *Aegopodium podagraria* L., *Apiaceae*). Водний екстракт і настойка ЯЗ чинять захисну дію за алоксанового діабету (АД) у мишей [3, 4]. Настойка ЯЗ особливо виразно нормалізує обмін вуглеводів і ліпідів, а також чинить пермісивний ефект щодо ефектів метформіну [4, 5], що дозволяє зменшити його ефективну дозу. Доцільність комбінованого застосування синтетичних протидіабетичних засобів і гідроксикоричних кислот доведено в багатьох роботах: хлорогенова та ферулова кислоти виявляють синергічну дію з метформіном відносно захоплення глюкози м'язами через різні відносно РІ-3-кінази механізми [6], синергізм ферулової кислоти з метформіном, що дозволив чотириразово зменшити його дозу, доведено *in vivo* [7].

Крім здатності до нормалізації обміну вуглеводів і ліпідів, гідроксикоричним кислотам притаманна сприятлива психотропна активність [8], яку також верифіковано в тварин з діабетом [9]. У

препаратів ЯЗ встановлені помірно виражені психотропні ефекти (залежні від статі тварин і дози препаратів), у тому числі зменшення депресивності та тривожності на тлі екстракту [10].

Враховуючи вищевикладене, було доцільним визначити вплив екстракту та настойки ЯЗ на стан центральної нервової системи (ЦНС) у тварин з АД. Крім того, АД характеризується гіпоурикемією [11], яка в попередніх дослідках менш виразно виявлялася на тлі настойки ЯЗ [3]. Водночас у препаратів ЯЗ встановлена здатність інгібувати ксантиноксидазу (КСО) [12], тому стан пуринового обміну в тварин з АД потребує подальшого вивчення, зокрема з огляду на те, що гіпоурикемія не є індиферентною для ЦНС [13], а у гідроксикоричних кислот встановлено безпосередній вплив на пуринергічні процеси в гризунів з діабетом [14].

Мета дослідження – визначити вплив екстракту та настойки ЯЗ на стан ЦНС і пуриновий обмін у мишей з АД.

Матеріали та методи. Досліди проведено на рандомбредних мишах-самцях вихідною масою 19–26 г з дотриманням правил Європейської конвенції щодо захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, за схвалення комісії НФаУ з біоетики.

Для відтворення моделі алоксан вводили одноразово підшкірно після позбавлення тварин їжі в дозі 200 мг/кг, використаній у попередніх дослідках [3]. На 3 добу відбирали мишей з глікемією понад 10 ммоль/л і розподіляли на 6 груп, які не відрізнялися за глікемією ($n = 6-10$): модельна патологія (АД); АД + метформін у дозі 125 мг/кг; АД +

екстракт ЯЗ, 1 г/кг; АД + настойка ЯЗ, 1 мл/кг; АД + метформін у дозі 125 мг/кг + настойка ЯЗ, 1 мл/кг; АД + метформін у дозі 125 мг/кг + екстракт ЯЗ, 1 г/кг.

Використано також групу інтактного контролю (ІК), якій вводили 0,9 % розчин натрію хлориду, а також групу додаткового контролю (миші, у яких на 3 добу після введення алоксану глікемія не перевищувала 10 ммоль/л, отже, можна було очікувати загальнотоксичні ефекти алоксану, у тому числі на ЦНС і пуриновий обмін, за меншої виразності порушень обміну вуглеводів). Настойку, позбавлену спирту, водний розчин екстракту та суспензію метформіну (об'єм рідини в усіх випадках був однаковим) вводили щоденно внутрішньошлунково (інтервал між введеннями метформіну та препаратів ЯЗ становив не менш ніж 30 хв для мінімізації впливу на фармакокінетику), миші груп МП і контролю отримували відповідну кількість води. Дози препаратів ЯЗ обрано, виходячи з результатів попередніх досліджень [3–5, 12], дозу метформіну – як субтерапевтичну, що використовується в експерименті на мишах з АД [15].

На 17 день через 30 хв після введення препаратів визначали поведінкові реакції в тесті відкритого поля, на 18 день – тривожність у піднесеному хрестоподібному лабіринті (ПХЛ), на 19 день – депресивність у тесті поведінкового відчаю, на 20 день – когнітивні функції в тесті екстраполяційного вивільнення [16], характеристику методів наведено в роботі [10]. На 24 день після введення останньої дози препаратів наркотизованих тварин виводили з досліджу, у гепаринізованій плазмі крові визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом, сечової кислоти (СК) – уриказним методом (набори ТОВ «СпайнЛаб»), у тканинах печінки вимірювали вміст глікогену [17], кількість СК і активність КСО за методикою [18], розглянутою в роботі [12], яка передбачає визначення кількості утвореної СК на тлі блокування урикази. Уміст білка в гомогенатах визначали за методом Лоурі. У тканинах мозку досліджували вміст ГАМК, аспарагінової, глута-

мінової кислот методом високовольного електрофорезу [19].

Обраховано медіани, 25 і 75 % процентилі, крім того надано середні арифметичні та їхні стандартні помилки ($M \pm m$). Центральні тенденції незалежних вибірок порівнювали за критерієм U Манна-Уїтні, зв'язок між показниками – за коефіцієнтом кореляції Спірмена ρ .

Результати та їх обговорення. Діабетогенна дія алоксану була активнішою, ніж у попередніх дослідях: глікемія на 3 добу сягала ($21,7 \pm 0,9$) ммоль/л, на 24 добу в групі МП – ($23,3 \pm 2,9$) ммоль/л. Метформін суттєво не впливав на вміст глюкози в крові, що є очікуваним, виходячи з характеристики дози як субтерапевтичної [15]. Настойка зменшувала глікемію до ($18,2 \pm 2,7$) ммоль/л, за її поєднання з метформіном – до ($14,0 \pm 2,5$) ммоль/л ($p < 0,05$ відносно показників групи МП і монотерапії метформіном). На тлі комбінації екстракту з метформіном таких явищ не спостерігали, що відповідає попереднім результатам за умов порушень обміну ліпідів і вуглеводів [20].

Виразні метаболічні порушення в тварин з АД закономірно супроводжувалися змінами з боку ЦНС. Так, у тесті відкритого поля в мишей з АД зменшувалася дослідницька активність (табл. 1, за кількістю досліджених отворів) і зростала кількість активів грумінгу. Ці порушення виявлялися на рівні тенденції в групі додаткового контролю та сягали високодостовірного рівня в тварин з найвищим рівнем глікемії (група МП). Вертикальний компонент рухової активності (кількість стійок) мав тенденцію до зниження в цій групі, що відповідає наявним у літературі відомостям [21, 22]. Решта показників (табл. 1) суттєво не змінювалися. Настойка ЯЗ (1 мл/кг) збільшувала рухову активність (горизонтальний компонент, достовірно відносно показника ІК і чітка тенденція ($p = 0,075$) відносно даних групи МП). Показник дослідницької активності (за кількістю досліджених отворів) у цій групі був найвищим серед груп мишей з АД і не мав достовірних відмінностей з показником групи ІК ($p = 0,1$), за рахунок цього дещо зростала сума

Таблиця 1

Поведінкові реакції мишей-самців з алоксановим діабетом у тесті відкритого поля за курсового введення препаратів яглиці звичайної та метформіну, Q_{50} ($Q_{25}-Q_{75}$), $M \pm m$, $n = 5-10$

Група тварин		Інтактний контроль	Додатковий контроль	Алоксановий діабет (модельна патологія)	Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг	Алоксановий діабет + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	Алоксановий діабет + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг
Рухова активність	Кількість квадратів	47 (45–56) $55,0 \pm 6,2$	48 (40–72) $57,0 \pm 10,0$	52 (37–72) $56,0 \pm 7,6$	62 (59–63)* $66,0 \pm 5,8$	62 (52–84) $74,0 \pm 17,0$	76 (64–94)* $78,0 \pm 9,8$	71 (63–76) $64,0 \pm 9,0$	57 (48–71) $61,0 \pm 8,7$
	Кількість стійок	10 (4–14) $9,0 \pm 1,6$	11 (7–13) $9,0 \pm 1,9$	7 (2–9) $6,0 \pm 1,3$	13 (10–16)### $14 \pm 1,5$	12 (7–18) $13,0 \pm 4,8$	9 (5–13) $9,0 \pm 2,2$	15 (10–18)* $13,0 \pm 2,1$	15 (10–15)## $14,0 \pm 2,3$
Кількість досліджених отворів		33 (27–40) $33,0 \pm 2,4$	27 (18–32) $25,0 \pm 3,1$	21 (19–23)*** $22,0 \pm 1,9$	23 (22–28)** $23 \pm 2,6$	24 (21–25)* $23,0 \pm 2,7$	28 (23–30) $26,0 \pm 3,2$	24 (21–28)* $23,0 \pm 2,9$	17 (16–19)*** $19,0 \pm 2,4$
Емоційні та вегетативні реакції	Грумінг	0 (0–0) $0,2 \pm 0,1$	1,0 (0–1,0) $0,6 \pm 0,2$	1,0 (0,3–1,0)** $0,8 \pm 0,2$	0 (0–0)* $0,2 \pm 0,2$	0,5 (0–1,3) $0,8 \pm 0,5$	0 (0–1,0) $0,4 \pm 0,2$	0 (0–0,8) $0,3 \pm 0,2$	0 (0–1,0) $0,4 \pm 0,2$
	Кількість болюсів	0 (0–0) $0,2 \pm 0,1$	0,5 (0–1,3) $0,8 \pm 0,3$	0 (0–0,8) $0,3 \pm 0,2$	0,5 (0–1,0) $0,8 \pm 0,5$	0,5 (0–1,3) $0,8 \pm 0,5$	0 (0–0,5) $0,5 \pm 0,3$	0 (0–0) 0	1,0 (0–1,0) $0,8 \pm 0,4$
Сума всіх видів активності		94 (83–104) $98,0 \pm 7,9$	91 (69–117) $93,0 \pm 14,0$	80 (65–103) $85,0 \pm 10,0$	99 (94–104) $104,0 \pm 7,2$	99 (76–133) $111,0 \pm 23,0$	107 (89–141) $115,0 \pm 1,0$	110 (94–115) $100,0 \pm 9,6$	93 (74–120) $95,0 \pm 11,0$

Примітка. **Статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p < 0,02$); ***статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p < 0,01$); *статистично значущі відмінності з показником групи МП ($p < 0,05$); **статистично значущі відмінності з показником групи МП ($p < 0,02$); ***статистично значущі відмінності з показником групи МП ($p < 0,01$).

показників активності. Кількість активних грумінгів в усіх групах лікованих тварин достовірно не відрізнялася від даних ІК, а на тлі метформіну (125 мг/кг) вона достовірно знижена порівняно з показником групи МП. Метформін не впливав на дослідницьку активність, збільшував рухову активність і відновлював вертикальний компонент рухової активності. Останній ефект був наявним і на тлі комбінацій метформі-

ну з настойкою та екстрактом ЯЗ. Зростання рухової активності тварин за поєднання настойки з метформіном не відбувалося (на відміну від ефекту настойки *per se*), за показником дослідницької активності не було розбіжностей з іншими групами. Важливо, що на тлі комбінації з настойкою знижувалася виразність емоційних і вегетативних реакцій, поряд зі зменшенням кількості активних грумінгів спостерігали тенден-

ція до зниження кількості болюсів ($p = 0,05$ порівняно з показником групи додаткового контролю). Екстракт *per se* суттєво не впливав на результати тесту відкритого поля, за поєднання його з метформіном вплив останнього на вертикальний компонент рухової активності зберігався.

У тесті ПХЛ у мишей з АД спостерігали нетиповий для даного виду зсув до більшого перебування тварин на світлі (за рахунок світлих компартментів, але не центрального майданчика), який ставав достовірним зі зростанням глікемії (рисунок). Усі препарати та комбінації не чинили суттєвого впливу на цей показник за наявності суттєвих міжіндивідуальних розбіжностей, особливо на тлі комбінації з екстрактом. Коефіцієнти кореляції «урикемія – час перебування на світлі» у групах додаткового контролю та МП сягали від’ємних достовірних значень, отже, більш суттєві поведінкові порушення розвивалися в мишей з найбільшою вираженістю гіпоурикемії. Латентний період входу до темного компартменту мав чітку тенденцію до збільшення в усіх групах тварин з АД (табл. 2), а також у групі додаткового контролю, наближення цього показника до такого інтактних мишей відбувалося в обох групах, лікованих настойкою. Частка тварин, які відразу відвідували світлий компартмент, тенденційно зростала в усіх групах тварин з АД, за виключен-

ням групи, що одержувала комбінацію з настойкою, яка усувала вплив метформіну на цей показник і наближала його до притаманного інтактним тваринам рівня. Латентний період входу до світлого компартменту зменшувався на тлі метформіну або настойки *per se*, поєднане введення цих препаратів, як і в попередньому випадку, приводило до нормалізації показника ($p = 0,09$ відносно групи метформіну).

Зазначені зміни поведінкових реакцій у групі МП є неоднозначними, вони традиційно можуть трактуватися як ознаки зниження тривожності, хоча пригнічення еволюційно сформованої поведінки з переважанням більш безпечних місць перебування не можна вважати сприятливим. Можна відмітити відновлення поведінкових реакцій на тлі комбінації настойки з метформіном.

За даними літератури в тесті ПХЛ наявні класичні ознаки зростання тривожності в гризунів з діабетом (у тому числі зменшення часу перебування на світлі) як у ранні [23], так і в більш віддалені терміни [9, 22], хоча ці відмінності можуть бути частково пов’язаними з особливостями протоколів досліджень. Водночас тривалість першого перебування в темному компартменті як показник тривожності не лише не зменшувалась, але й достовірно зростала в групі МП (табл. 2). Метформін тенденційно зменшував цей показник, комбінація з екстрактом не

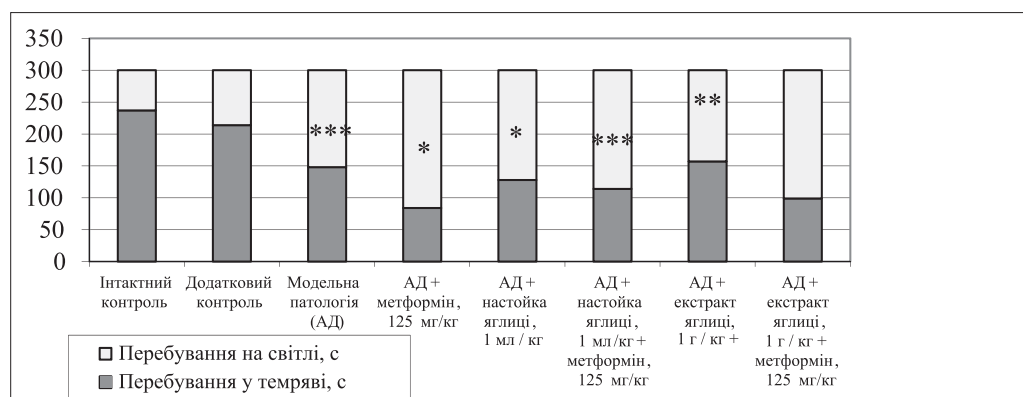


Рисунок. Структура перебування тварин у світлих і темних компартментах хрестоподібного піднесеного лабіринту за курсового введення препаратів яглиці звичайної та метформіну

Примітка. АД – алоксановий діабет, *статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p < 0,05$), **статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p < 0,02$), ***статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p < 0,01$).

Таблиця 2

Поведінкові реакції мишей-самців з алоксановим діабетом у хрестоподібному піднесеному лабіринті за курсового введення препаратів яглиці звичайної та метформіну, Q_{50} (Q_{25} – Q_{75}), $M \pm m$, $n = 5-10$

Показник \ Група тварин	Інтактний контроль	Додатковий контроль	Алоксановий діабет (модельна патологія)	Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг	Алоксановий діабет + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	Алоксановий діабет + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг
Латентний період входу до темного компартменту, с	3,0 (1,0–15,0) $13,0 \pm 6,1$	33 (1,8–53,0) $34,0 \pm 12,0$	33 (2,0–83,0) $42,0 \pm 15,0$	29 (24,0–60,0)** $41,0 \pm 11,0$	21 (2,0–40,0) $21,0 \pm 11,0$	5,0 (2,0–23,0) $15,0 \pm 6,8$	3,0 (2,0–24,0)^ $16,0 \pm 9,6$	20 (14,0–40,0) $27,0 \pm 9,9$
Частка мишей, які відразу відвідували світлий компартмент, %	30,0	62,5	50,0	100***	50,0	57,1	33,3^	60,0
Латентний період входу до світлого компартменту, с	20 (9–30) $23,0 \pm 5,8$	10 (2–30) $21,0 \pm 9,3$	14 (2–32) $18,0 \pm 6,3$	2 (2–3)*** $2,0 \pm 0,4$	9 (3–16) $10,0 \pm 4,8$	3 (2–10)** $8,0 \pm 3,7$	18 (5–25) $16,0 \pm 5,0$	4 (3–51) $25,0 \pm 14,0$
Час першого перебування в темному компартменті, с	13 (9–20) $33,0 \pm 20,0$	19 (12–34) $55,0 \pm 34,0$	22 (21–28)* $25,0 \pm 2,7$	18 (11–21) $15,0 \pm 3,8$	14 (13–16)## $15,0 \pm 1,4$	12 (11–19)# $23,0 \pm 12,0$	18 (12–21)# $16,0 \pm 3,1$	22 (16–30) $24,0 \pm 7,6$
Сумарна кількість відвідувань	27 (20–35) $27,0 \pm 4,0$	22 (17–26) $23,0 \pm 4,0$	34 (29–37) $32,0 \pm 3,0$	33 (32–35) $33,0 \pm 2,0$	42 (34–52)^ $44,0 \pm 7,0$	28 (25–40) $32,0 \pm 3,0$	34 (27–44)^ $36,0 \pm 5,0$	17 (17–29)^@ $20,0 \pm 5,0$

Примітка. *Статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p < 0,05$); **статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p < 0,02$); ***статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p < 0,01$); ^статистично значущі відмінності з показником групи додаткового контролю ($p < 0,05$); #статистично значущі відмінності з показником групи МП ($p < 0,05$); ##статистично значущі відмінності з показником групи МП ($p < 0,02$); ^статистично значущі відмінності з показником тварин, що одержували метформін ($p < 0,05$); @статистично значущі відмінності з показником тварин, що одержували екстракт ($p < 0,05$), NS – $p > 0,05$.

змінювала його, проте у інших групах лікованих тварин він знижувався достовірно. Рухова активність у тесті ПХЛ тенденційно зростала в групі МП ($p = 0,065$ відносно показника групи додаткового контролю) за рахунок більшої кількості відвідувань світлих компартментів та майданчика. Ці закономірності зберігалися в більшості лікованих мишей, на тлі екстракту *per se* рухова активність зростала особливо виразно (за рахунок усіх компартмен-

тів, у тому числі темних), що блокувалося за комбінованого введення з метформіном. Отже, комбінація з настойкою виявляла більш сприятливий вплив у тесті ПХЛ.

Щодо депресивності, то за критерієм часу нерухомого зависання вона достовірно збільшувалась у тварин як групи МП, так і додаткового контролю (табл. 3). Це повною мірою узгоджується з даними літератури [21, 24], причому відмічено, що зв'язок між гіперглікемією та зрос-

Таблиця 3
Тривалість імобілізації мишей-самців з алоксановим діабетом у тесті «Підвішування за хвіст» за курсового введення препаратів яглиці звичайної та метформіну, Q_{50} (Q_{25} – Q_{75}), $M \pm m$, $n = 5-9$

Група	Час нерухомого завісання, с
Інтактний контроль	87 (82–118) 99,0 ± 11,0
Додатковий контроль	146 (128–160)** 140,0 ± 10,0
Алоксановий діабет (модельна патологія)	150 (146–164)*** 153,0 ± 10,0
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг	174 (145–176)*** 164,0 ± 8,3
Алоксановий діабет + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	98 (78–120)&# ^ 101,0 ± 15,0
Алоксановий діабет + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	97 (82–103)&##^ ^ 92,0 ± 6,6
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	98 (76–134)# 110,0 ± 23,0
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	97 (95–102)&##^ ^ 96,0 ± 3,9

Примітка. NS – $p > 0,05$, **статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p < 0,02$), ***статистично значущі відмінності з інтактним контролем ($p < 0,01$), &статистично значущі відмінності з показником додаткового контролю, &#статистично значущі відмінності з показником додаткового контролю ($p < 0,02$), #статистично значущі відмінності з показником групи МП ($p < 0,05$), ##статистично значущі відмінності з показником групи МП ($p < 0,01$), ^статистично значущі відмінності з показником групи метформіну ($p < 0,05$), ^^статистично значущі відмінності з показником групи метформіну ($p < 0,01$).

танням депресивності формується лише на 17 добу АД [21], що також добре співвідноситься з нашими результатами (у групі додаткового контролю, на відміну від ранніх термінів, наприкінці дослідження глікемія сягала $(17,3 \pm 4,1)$ ммоль/л, тобто розвивалася декомпенсація, що супроводжувалося зіставлюваним з показником групи МП зростанням депресивності), хоча достовірний кореляційний зв'язок між гліке-

мією та часом імобілізації не виявлявся. Як і в роботі [21], спостерігали від'ємний кореляційний зв'язок між загальною активністю в тесті відкритого поля та часом імобілізації, що додатково підтверджує специфічність тесту поведінкового відчаю та посилення депресивності в тварин з АД. Метформін не змінював час імобілізації, обидва препарати ЯЗ, як *per se*, так і за комбінованого з метформіном застосування, достовірно зменшували депресивність (розбіжності між показниками груп метформіну та його комбінації з настойкою майже досягали рівня достовірності, $p = 0,068$). Є докази безпосередньої антидепресивної активності БАР ЯЗ, на особливу увагу в цьому контексті заслуговують гідроксикоричні кислоти [25] і флавоноїди [26], причому можлива синергічна взаємодія між цими сполуками.

Зрештою, погіршення когнітивних функцій, що є добре відомим для тварин з АД [9, 27], виражалося зменшенням кількості мишей, здатних до виконання тесту екстраполяційного вивільнення в групі МП ($p = 0,056$ відносно показника ІК), у групі додаткового контролю порушення були менш вираженими. На тлі монотерапії метформіном та екстрактом цей показник підвищувався тенденційно, настойка (*per se* та за поєднаного застосування) та комбінація екстракту з метформіном достовірно покращували його. В обох групах, лікованих настойкою, наявна чітка тенденція до зменшення часу вирішення завдання (серед усієї групи), в обох випадках $p = 0,07$ відносно даних МП. В інтактних мишей препарати ЯЗ не змінювали кількість тварин, здатних до виконання тесту [28].

Зміни вмісту амінокислот у гомогенатах головного мозку виявлялися достовірним зменшенням вмісту ГАМК та аспартату за підвищеного рівня глутамату. Розбіжностей між групою додаткового контролю та групою МП у цьому разі не було, дещо більш вираженим було зниження вмісту аспартату. На тлі всіх препаратів достовірних змін цих біохімічних показників відносно групи МП не було. Імовірно, це пов'язано з використанням загального

гомогенату для аналізу, або зі спрямованістю впливу препаратів на інші нейромедіаторні системи (наприклад, доведено вплив гідроксикоричних кислот на серотонінергічну систему [25]).

Щодо стану пуринового обміну, як і в попередніх дослідях, у тварин з АД спостерігали гіпоурикемію, виразність якої збільшувалася зі зростанням глікемії (табл. 5). Наявність гіпоурикемії відповідає попереднім результатам [3], за даними літератури її спостерігали за умов діабету як в експерименті [11], так і в клініці [29]. У роботі [30] розглянуто механізми зсувів пуринового обміну в пацієнтів з порушеннями метаболізму вуглеводів і, поряд із загальновідомою можливістю виявлення гіперурикемії, вказано на ймовірність інших порушень, у тому числі гіпоурикемії на тлі зниженого утворен-

ня або ниркової дисфункції з посиленою екскрецією СК. Остання в наших попередніх дослідях не виявлялася [3], тому можна асоціювати гіпоурикемію з пригніченням процесів синтезу, на що вказують [11, 31]. У роботі [30] також відмічено можливість гіпоурикемії в пацієнтів з недостатньою масою тіла та декомпенсованим обміном вуглеводів. Останні риси безперечно наявні в тварин з АД, тому такі причини є більш вагомими, ніж обговорюване раніше вичерпання резервів антиоксидантної системи, одними з компонентів якої є урати [3], хоча воно також імовірне. У групі додаткового контролю, як і в групі МП, з'являвся від'ємний кореляційний зв'язок між урикемією та глікемією, який у всіх групах лікованих тварин не виявлявся (табл. 5). Уміст СК у печінці тварин групи додаткового

Таблиця 4

Результати тесту екстраполяційного вивільнення в мишей-самців з алоксановим діабетом за курсового введення препаратів яглиці звичайної та метформіну, Q_{50} ($Q_{25}-Q_{75}$), $M \pm m$, $n = 5-10$

Група	Час вивільнення шляхом пірнання, с		Кількість тварин, що успішно виконали тест, %
	Уся група	Ті, що успішно виконали тест	
Інтактний контроль	101 (47–120) 84,0 ± 13,0	50 (37–77) 60,0 ± 14,0	60,0
Додатковий контроль	88 (30–120) 76,0 ± 17,0	27 (18–40) 31,0 ± 9,3	50,0
Алоксановий діабет (модельна патологія)	120 (120–120) 100,0 ± 13,0	30 (28–32) 30,0 ± 4,0	22,2
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг	94 (34–120) 75,0 ± 23,0	34 (20–64) 45,0 ± 26,0	60,0
Алоксановий діабет + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	97 (64–120) 88,0 ± 20,0	56 (47–64) 56,0 ± 18,0	50,0
Алоксановий діабет + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	49 (37–84) 63,0 ± 13,0	46 (35–70) 53,0 ± 10,0	85,7 ^{##}
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	47 (37–102) 62,0 ± 19,0	40 (27–46) 33,0 ± 10,0	66,7 [#]
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	84 (75–108) 88,0 ± 12,0	80 (70–84) ^{&} 74,0 ± 7,1	80,0 [#]

Примітка. [&]статистично значущі відмінності з показником додаткового контролю, [#]статистично значущі відмінності з показником групи МП ($p < 0,05$), ^{##}статистично значущі відмінності з показником групи МП ($p < 0,02$).

Показники пуринового обміну в мишей-самців з алоксановим діабетом за курсового введення препаратів яглиці звичайної та метформіну, $Q_{50} (Q_{25}-Q_{75}), M \pm m, n = 5-9$

Група	Урикемія, ммоль/л	Уміст сечової кислоти в печінці, мкмоль/г білка	Активність ксантиноксидази в печінці, нкат/г білка	Коефіцієнти кореляції «урикемія – глікемія»
Інтактний контроль	0,093 (0,084–0,103) 0,096 ± 0,006	15,1 (11,4–15,9) 13,90 ± 1,04	3,46 (2,85–4,55) 3,61 ± 0,34	–0,20 NS
Додатковий контроль	0,078 (0,071–0,100) 0,085 ± 0,007	9,43 (8,40–14,3) 10,9 ± 1,42	2,76 (2,72–3,34) 2,95 ± 0,22	–0,90 p < 0,05
Алоксановий діабет (модельна патологія)	0,074* (0,068–0,083) 0,075 ± 0,006	7,51* (5,13–12,3) 9,56 ± 2,13	4,55 (3,39–9,77) 6,65 ± 1,55	–0,90 p < 0,05
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг	0,073* (0,066–0,076) 0,070 ± 0,007	8,69* (5,68–11,0) 8,32 ± 2,09	1,48**&## (1,25–2,08) 1,82 ± 0,42	0
Алоксановий діабет + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	0,077 (0,066–0,097) 0,086 ± 0,017	8,59* (8,16–8,96) 8,55 ± 0,46	3,52^ (2,88–4,32) 3,69 ± 0,66	1,0
Алоксановий діабет + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	0,085 (0,073–0,113) 0,094 ± 0,011	7,67*** (6,05–9,45) 7,59 ± 1,08	2,02** (1,55–2,87) 2,26 ± 0,39	+0,21 NS
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	0,099^ (0,088–0,112) 0,100 ± 0,011	9,88 (6,96–12,6) 9,68 ± 1,72	3,07 (1,68–4,30) 3,01 ± 0,66	+0,20 NS
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	0,067** (0,060–0,070) 0,065 ± 0,006	12,7 (10,1–15,6) 12,5 ± 1,64	6,36***&&^^^@ (5,48–6,38) 6,32 ± 0,65	1,0

Примітка. *Статистично значущі відмінності з інтактним контролем (p < 0,05), **статистично значущі відмінності з інтактним контролем (p < 0,02), ***статистично значущі відмінності з інтактним контролем (p < 0,01), ^статистично значущі відмінності з показником додаткового контролю (p < 0,05), &статистично значущі відмінності з показником додаткового контролю (p < 0,02), &&статистично значущі відмінності з показником додаткового контролю (p < 0,01), ^^статистично значущі відмінності з показником групи МП (p < 0,05), **статистично значущі відмінності з показником групи МП (p < 0,02), ^статистично значущі відмінності з показником групи метформіну (p < 0,05), ***статистично значущі відмінності з показником групи метформіну (p < 0,01), @статистично значущі відмінності з показником групи екстракту (p < 0,05).

контролю зменшувався на рівні стійкої тенденції (p = 0,053 проти показника ІК), у групі МП він знижувався достовірно. Активність КСО в цих групах характеризувалася варіабельністю, деяке зменшення спостерігали в групі

додаткового контролю, а в окремих тварин групи МП відбувалося різке зростання. Відсутність чіткого паралелізму між умістом СК та активністю КСО в печінці спостерігали й раніше [12]. Здатність настойки ЯЗ до пригні-

чення КСО [12, 32] була наявною й у тварин з АД. Пригнічення активності ферменту спостерігали й на тлі метформіну, що не є очікуваним, але виявлялося в попередніх дослідях, можливі причини обговорено в публікації [32]. У цьому разі на тлі метформіну гіпоурикемія зберігалася, а на тлі настойки вміст СК підвищувався. Комбінація метформіну з настойкою за умов досліду виявилася доцільною, оскільки дозволяла нормалізувати урикемію ($p = 0,067$ відносно показника групи МП, $p < 0,05$ відносно групи метформіну) за деякого збільшення рівня СК у печінці та активності КСО, яка суттєво не відрізнялася від показника інтактних тварин. Як зазначено вище, це відбувалося на тлі компенсації процесів обміну вуглеводів у тварин з найнижчою глікемією. У тварин, що одержували екстракт, суттєвих змін пуринового обміну не відбувалося, за комбінації цього фітопрепарату з метформіном неочікувано зростала активність КСО за дещо збільшеної концентрації СК у печінці та збереження гіпоурикемії (за відсутності посилення впливу на глікемію).

Отже, за більшістю досліджених показників виявлено переваги поєднаного застосування настойки ЯЗ з метформіном.

Висновки

1. На 3 тижні після відтворення АД з тяжким перебігом у мишей спостерігається гіпоурикемія, яка посилюється зі зростанням глікемії, що підтверджується кореляційним аналізом, та зниження вмісту СК в печінці за відсутності достовірних змін активності КСО печінки. На тлі метформіну (125 мг/кг) або настойки ЯЗ (1 мл/кг) пригнічується активність КСО, що меншою мірою виявляється за комбінації цих препаратів, коли нормалізується урикемія та максимально виражена антигіперглікемічна дія, від'ємний кореляційний зв'язок між урикемією та глікемією в усіх цих групах відсутній.
2. У мишей з АД зменшується дослідницька активність (посилюється зі зростанням глікемії) і збільшується виразність емоційних реакцій у тесті

відкритого поля. У тесті ПХЛ збільшується перебування на світлі (від'ємно корелює з урикемією) за підвищеної тривалості першого перебування в темному компартменті. Зростає депресивність у тесті підвищення за хвіст та погіршуються когнітивні функції в тесті екстраполяційного вивільнення.

3. Метформін у дозі 125 мг/кг підвищує рухову активність і зменшує емоційні реакції мишей з АД у тесті відкритого поля, посилює зміни структури перебування в компартментах ПХЛ зі збільшенням тривалості перебування на світлі, не впливає на депресивність, сприяє покращанню когнітивних функцій у тесті екстраполяційного вивільнення.
4. Екстракт ЯЗ (1 г/кг) суттєво не впливає на результати тесту відкритого поля в мишей з АД, за поєднання його з метформіном вплив останнього на рухову активність зберігається. У комбінації також збережена антидепресивна дія екстракту та виявляється позитивний вплив на когнітивні функції тварин, тимчасом як зменшення тривалості першого перебування в темному компартменті та зростання рухової активності в тесті ПХЛ виявляється лише на тлі екстракту *per se*.
5. Настойка ЯЗ (1 мл/кг) виявляє сприятливі психотропні ефекти в мишей з АД: підвищує рухову та дослідницьку активність і пригнічує емоційні реакції в тесті відкритого поля (за винятком дослідницької активності, ці зміни виявляються й у комбінації з метформіном), зменшує тривалість першого перебування в темному компартменті ПХЛ. На тлі комбінації настойки з метформіном латентний період входу до темного компартменту та частка мишей, що відразу відвідують світлий компартмент, не відрізняються від показників інтактних тварин. Настойка ЯЗ як *per se*, так і в комбінації з метформіном чинить антидепресивну дію та покращує когнітивні функції.

1. Carlström M. Coffee consumption and reduced risk of developing type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis / M. Carlström, S. C. Larsson // *Nutr Rev.* – 2018. In press. doi: 10.1093/nutrit/nuy014.
2. Chlorogenic acid: A pharmacological review and call for further research / M. Naveed, V. Hejazi, M. Abbas [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2013. – V. 97. – P. 67–74.
3. Товчига О. В. Вплив препаратів яглиці звичайної на метаболічні процеси в мишей із алоксановим цукровим діабетом / О. В. Товчига // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2012. – № 5. – С. 73–78.
4. Tovchiga O. V. The efficacy of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin combination in the early stages of alloxan-induced diabetes in rats // O. V. Tovchiga, S. Yu. Shtrygol', Yu. B. Laryanovskaya // *ARC Journal of Diabetes and Endocrinology.* – 2017. – V. 4. – № 4. – P. 6–17.
5. Tovchiga O. V. The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin on the carbohydrate and lipid metabolism in dexamethasone-treated rats / O. V. Tovchiga // *BMC Complementary and Alternative Medicine.* – 2016. – V. 16. – Art. 235.
6. Prabhakar P. K. Synergistic effect of phytochemicals in combination with hypoglycemic drugs on glucose uptake in myotubes / P. K. Prabhakar, M. Doble // *Phytomedicine.* – 2009. – V. 16. – P. 1119–1126.
7. Nankar R. Hybrid drug combination: Combination of ferulic acid and metformin as anti-diabetic therapy / R. Nankar, P. K. Prabhakar, M. Doble // *Phytomedicine.* – 2017. – V. 37. – P. 10–13.
8. Chlorogenic acid and mental diseases: from chemistry to medicine / S. F. Nabavi, S. Tejada, W. N. Setzer [et al.] // *Curr Neuropsychopharmacol.* – 2017. – V. 15, № 4. – P. 471–479.
9. Effects of chlorogenic acid, caffeine, and coffee on behavioral and biochemical parameters of diabetic rats / N. Stefanello, R. Schmatz, L. B. Pereira [et al.] // *Mol. Cell Biochem.* – 2014. – V. 388, № 1–2. – P. 277–286.
10. Tovchiga O. The influence of *Aegopodium podagraria* L. extract and tincture on behavioural reactions of random-bred mice / O. Tovchiga, S. Shtrygol' // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2015. – V. 7. – № 7. – P. 370–384.
11. El-Shenawy N. S. Decreasing the diabetic complication by vanadyl (VO)²⁺/vitamin B6 complex in alloxan-induced diabetic mice / N. S. El-Shenawy, M. S. Refat, F. H. Fakihi // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2013. – V. 24. – № 4. – P. 911–930.
12. Койро О. О. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) та 3-о-галактозиду кемпферолу на обмін сечової кислоти в мишей у нормі та за гіперурикемії / О. О. Койро, С. Ю Штриголь // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2012. – № 3. – С. 47–52.
13. Kutzing M. K. Altered uric acid levels and disease states / M. K. Kutzing, B. L. Firestein // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – V. 324, № 1. – P. 1–7.
14. Effects of chlorogenic acid, caffeine and coffee on components of the purinergic system of streptozotocin-induced diabetic rats / N. Stefanello, R. Schmatz, L. B. Pereira [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2016. – V. 38. – P. 145–153.
15. Atal S. Bio-enhancing effect of piperine with metformin on lowering blood glucose level in alloxan induced diabetic mice / S. Atal, S. Atal, S. Vyas, P. Phadnis // *Pharmacognosy Res.* – 2016. – V. 8, № 1. – P. 56–60.
16. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays: Ed. H.G. Vogel. – Berlin; Heidelberg; New York : Springer, 2008. – 2071 p.
17. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен); под ред. М. И. Прохоровой. – Ленинград : Изд-во Ленинградского университета, 1982. – 272 с.
18. Urinary excretion of purine derivatives and tissue xanthine oxidase activity in buffaloes (*Bubalis bubalis*) with special reference to differences between buffaloes and *Bos taurus* cattle / X. B. Chen, L. Samaraweera, D. J. Kyle [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 1996. – V. 75. – P. 397–407.
19. Зайцева Т. Н. Метод хроматографічного розділення амінокислот / Т. Н. Зайцева, І. М. Тюленева // *Лабораторна справа.* – 1958. – Т. 3. – С. 24–30.
20. Эффекты препаратов сняты обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) и их комбинаций с метформинном у крыс с нарушениями липидного и углеводного обмена, вызванными протамином сульфатом / О. В. Товчига, Т. В. Горбач, С. Ю. Штрыголь [и др.] // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 31–41.
21. Волчегорский И. А. Антидепрессивное действие эмоксипина и мексидола при аллоксановом диабете у мышей / И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2009. – Т. 72, № 2. – С. 11–15.
22. Gupta D. Insulin reverses anxiety-like behavior evoked by streptozotocin-induced diabetes in mice / D. Gupta, M. Radhakrishnan, Y. Kurhe // *Metab. Brain Dis.* – 2014. – V. 29. – P. 737–746.
23. Ramanathan M. Differential effects of diazepam on anxiety in streptozotocin induced diabetic and non-diabetic rats / M. Ramanathan, A. K. Jaiswal, S. K. Bhattacharya // *Psychopharm. (Berl).* – 1998. – V. 135, № 4. – P. 361–367.
24. Gupta D. Effects of *Adhatoda vasica* leaf extract in depression co-morbid with alloxan-induced diabetes in mice / D. Gupta, M. Radhakrishnan, Y. Kurhe // *Int. J. Green Pharm.* – 2016. – V. 8. – P. 91–104.
25. Ferulic acid exerts antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: evidence for the involvement of the serotonergic system / A. L. Zeni, A. D. Zomkowski, M. Maraschin [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2012. – V. 679, № 1–3. – P. 68–74.

26. Jäger A. K. Flavonoids and the CNS / A. K. Jäger, L. Saaby // *Molecules*. – 2011. – V. 16, № 2. – P. 1471–1485.
27. Жилик В. І. Вплив ноотропних засобів на мнестичні процеси та прояви оксидативного стресу в структурах головного мозку при хронічній гіперглікемії у щурів / В. І. Жилик, В. Й. Мамчур // Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т. 12, № 1–2. – С. 181–185.
28. Tovchiga O. V. Interaction of *Aegorodidium podagraria* L. (goutweed) preparations with central nervous system depressants / O. V. Tovchiga // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. – № 1 (42). – С. 31–36.
29. Behaviour of serum uric acid and lipid profile in relation to glycemic status in proliferative and non-proliferative diabetic retinopathy / S. Ashakiran, N. Krishnamurthy, S. Navin, S. Patil // *Curr. Neurobiol.* – 2010. – V. 2, № 1. – P. 57–61.
30. Мадьянов И. В. Особенности пуринового обмена на этапах развития и прогрессирования сахарного диабета (диагностические, патогенетические и лечебные аспекты): автореф. дисс. на получение научн. степени докт. мед. наук / И. В. Мадьянов. – Москва, 1999. – 45 с.
31. Zari A. T. Long-term effects of *Cinnamomum zeylanicum* Blume oil on some physiological parameters in streptozotocin-diabetic and non-diabetic rats / A. T. Zari, A. Al-Logmani // *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. – 2009. – V. 8, № 4. – P. 266–274.
32. Товчига О. В. Вплив препаратів яглиці звичайної та метформіну на обмін сечової кислоти у щурів із порушеннями метаболізму, спричиненими протаміну сульфатом на тлі атерогенного раціону / О. В. Товчига // Клінічна фармація. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 22–30.

О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь, Т. В. Горбач, Р. Д. Дейко, В. В. Цивунин
Психотропні та метаболічні ефекти препаратів яглиці звичайної (*Aegorodidium podagraria* L.) і метформіну в мишей з алоксановим діабетом

На третьому тижні після відтворення алоксанового діабету з тяжким перебігом у мишей наявні порушення з боку ЦНС: у тесті відкритого поля зменшується дослідницька активність і зростає виразність емоційних реакцій, у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту (ПХЛ) збільшується час перебування на світлі за підвищеної тривалості першого перебування в темному компартменті, зростає депресивність у тесті поведінкового відчаю та погіршуються когнітивні функції в тесті екстраполяційного вивільнення. Метформін у субтерапевтичній дозі 125 мг/кг підвищує рухову активність і зменшує виразність емоційних реакцій у тесті відкритого поля, посилює зміни структури перебування в компартментах ПХЛ зі збільшенням перебування на світлі, не впливає на депресивність, сприяє покращанню когнітивних функцій. Екстракт яглиці звичайної (1 г/кг) суттєво не змінює результати тесту відкритого поля, за поєднання його з метформіном вплив останнього на рухову активність зберігається, у комбінації також збережена антидепресивна дія екстракту та позитивний вплив на когнітивні функції, зменшення тривалості першого перебування в темному компартменті та зростання рухової активності в тесті ПХЛ виявляється лише на тлі екстракту *per se*. Настойка яглиці (1 мл/кг) підвищує рухову та дослідницьку активність і знижує виразність емоційних реакцій у тесті відкритого поля (за винятком дослідницької активності, ці зміни виявляються й у комбінації з метформіном), зменшує тривалість першого перебування в темному компартменті ПХЛ, на тлі комбінації з метформіном латентний період входу до темного компартменту та частка мишей, що відразу відвідують світлий компартмент, наближаються до показників інтактних тварин; настойка як *per se*, так і в комбінації з метформіном чинить антидепресивну дію та покращує когнітивні функції. Ці зміни не супроводжуються нормалізацією вмісту ГАМК, аспартату, глутамату в гомогенатах головного мозку. У мишей з діабетом наявні гіпоурикемія та зниження вмісту сечової кислоти в печінці за відсутності достовірних змін активності ксантиноксидази печінки. На тлі метформіну та настою виявляється пригнічення ксантиноксидази, за комбінованого застосування цих препаратів пригнічення виражене меншою мірою й спостерігається повна нормалізація урикемії. Отже, за більшістю досліджених показників у мишей з алоксановим діабетом виявлено переваги комбінованого застосування настою яглиці з метформіном.

Ключові слова: яглиця звичайна (*Aegorodidium podagraria* L.), алоксан, метформін, сечова кислота, психотропні ефекти

О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь, Т. В. Горбач, Р. Д. Дейко, В. В. Цивунин
Психотропные и метаболические эффекты препаратов сноты обыкновенной (*Aegorodidium podagraria* L.) и метформина у мышей с аллоксановым диабетом

На третьей неделе после воспроизведения аллоксанового диабета с тяжелым течением у мышей возникают нарушения со стороны ЦНС: в тесте открытого поля уменьшается исследовательская активность и повышается выраженность эмоциональных реакций, в тесте приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) увеличивается время пребывания на свету при возросшей продолжительности первого пребывания в темном компартменте, повышается депрессивность в тесте поведенческого отчаяния и ухудшаются когнитивные функции в тесте экстраполяционного извлечения. Метформин в субтерапевтической дозе 125 мг/кг повышает двигательную активность и уменьшает выраженность эмоциональных реакций в тесте открытого поля, усиливает изменения

структуры пребывания в компартментах ПКЛ с увеличением пребывания на свету, не влияет на депрессивность, способствует улучшению когнитивных функций. Экстракт сныти обыкновенной (1 г/кг) существенно не изменяет результаты теста открытого поля, при его комбинации с метформином сохраняется влияние последнего на двигательную активность, а также антидепрессивное действие экстракта и положительное влияние на когнитивные функции, тогда как уменьшение продолжительности первого пребывания в темном компартменте и повышение двигательной активности в тесте ПКЛ проявляются только на фоне экстракта *per se*. Настойка сныти (1 мл/кг) повышает двигательную и исследовательскую активность и снижает выраженность эмоциональных реакций в тесте открытого поля (за исключением исследовательской активности, эти изменения проявляются и при комбинации с метформином), уменьшает продолжительность первого пребывания в темном компартменте ПКЛ, на фоне комбинации с метформином латентный период входа в темный компартмент и доля мышей, сразу посещающих светлый компартмент, приближаются к показателям интактных животных; настойка как *per se*, так и в комбинации с метформином оказывает антидепрессивное действие и улучшает когнитивные функции. Эти изменения не сопровождаются нормализацией содержания ГАМК, аспартата, глутамата в гомогенатах головного мозга. У мышей с диабетом наблюдается гипоурикемия и снижение содержания мочевой кислоты в печени при отсутствии достоверных изменений активности ксантиноксидазы печени. На фоне метформина и настойки происходит угнетение ксантиноксидазы, при комбинированном применении этих препаратов угнетение выражено в меньшей степени и происходит полная нормализация урикемии. Таким образом, по большинству исследованных показателей у мышей с аллоксановым диабетом выявлены преимущества комбинированного применения настойки сныти с метформином.

Ключевые слова: сныть обыкновенная (*Aegopodium podagraria* L.), аллоксан, метформин, мочевая кислота, психотропные эффекты

O. V. Tovchiga, S. Yu. Shtrygol', T. V. Gorbach, R. D. Deiko, V. V. Tsyvunin
Psychotropic and metabolic effects of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) preparations and metformin in alloxan-induced diabetic mice

3 weeks after the induction of alloxan diabetes with severe course, CNS disorders are evident in mice, namely exploratory activity is reduced and the intensity of emotional reactions is enhanced in the open field test, in the elevated plus maze the compartments preferences are changed with the increased stay in the open arms, while the first stay in the enclosed arm is also increased. The level of depression in the tail suspension test shows an increment, and the cognitive functions in the extrapolation escape task are worsened. Metformin at a subtherapeutic dose of 125 mg/kg increases the locomotion activity and reduces the intensity of emotional reactions in the open field test, enhances the changes in the compartments preferences in the elevated plus maze with the increased stay in the open arms, does not influence on the level of depression, improves cognitive functions. Goutweed extract (1 g/kg) does not significantly change the results of the open field test; when it is combined with metformin, the effect of the latter on locomotion activity, as well as the antidepressant effect of the extract and the positive effect on cognitive functions are present, while a decrease in the duration of first stay in the enclosed arm and increased motor activity in the elevated plus maze are manifested only against the background of the extract *per se*. Goutweed tincture (1 ml/kg) enhances locomotion and exploratory activity, reduces the intensity of emotional reactions in the open field test (except for exploratory activity, these changes are also present when the tincture is combined with metformin), reduces the duration of first stay in the enclosed arm in the elevated plus maze, against the background of the tincture combination with metformin the latency of entry into the enclosed arm and the percentage of mice immediately visiting the open arm approximated to the values of intact animals. The tincture *per se* and combined with metformin exerts an antidepressive effect and improves cognitive functions. These changes are not accompanied with a normalization of GABA, aspartate, glutamate content in brain homogenates. In diabetic mice, hypouricemia and a decrease in the liver uric acid level are observed in the absence of significant changes in liver xanthine oxidase activity. Against the background of metformin and tincture, xanthine oxidase is inhibited, after combined use of these drugs most of the results obtained in alloxan-induced diabetic mice support the advantages of combined use of goutweed tincture with metformin.

Key words: goutweed (*Aegopodium podagraria* L.), alloxan, metformin, uric acid, psychotropic effects

Надійшла: 20 квітня 2018 р.

Контактна особа: Товчига Ольга Володимирівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 57 706 30 69. Електронна пошта: 234olgat@gmail.com

О. В. Тригубчак¹, М. Я. Фурдела², А. С. Вольська², Х. І. Курило²

Дослідження ефективності таблеток «Комбідерм» за умов експериментальної гострої виразки шлунка

¹Публічне акціонерне товариство «Фармак», м. Київ

²Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України»

Ключові слова: виразкова хвороба, противиразковий ефект, таблетки «Комбідерм», кріоліофілізована ксенодерма свині

Натепер виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки є розповсюдженим захворюванням у всьому світі. На неї страждають 6–10 % населення розвинених країн, а смертність коливається від 6,0 до 9,7 на 100 тис. населення. Для України характерною є висока захворюваність та частота рецидивування (20–25 %) порівняно з європейськими країнами. Щорічно вперше вона діагностується в 70 тис. осіб, і кожен другий лікується в стаціонарі. Зростає кількість пацієнтів, у тому числі працездатного віку, які потребують профілактики, медичної допомоги, реабілітації в амбулаторно-поліклінічних, стаціонарних і позалікарняних умовах [1]. Нерідко виразкова хвороба є причиною інвалідності, вона може давати тяжкі ускладнення, які в ряді випадків призводять до летальних наслідків [2, 3].

Значні діагностичні та терапевтичні труднощі створює широке застосування комплексної антитромботичної терапії та нестероїдних протизапальних препаратів, особливо старіючому населенню [4].

У сучасній гастроентерології немає проблеми більш суперечної з багатьма невіршеними питаннями, ніж лікування хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, тому лікування таких хворих повинно бути комплексним, індивідуальним і диференційованим з використанням

медикаментів, які мають різні механізми дії, спрямовані як на зниження чинників агресії шлункового соку, так і на підвищення захисних властивостей слизової оболонки [5].

Рання діагностика виразкової хвороби, прогнозування її перебігу, ефективна тактика лікування залишаються актуальними завданнями й вимагають подальшого їхнього удосконалення. Усе це зумовлює пошук нових більш ефективних лікарських засобів для профілактики та лікування даного захворювання. Так, позитивний лікувальний ефект виразки шлунка демонструє спосіб експериментальної терапії, що включає застосування всередину порошку ліофілізованої шкіри свині [6].

Об'єктом дослідження є комбінований засіб у формі таблеток з умовною назвою «Комбідерм», розроблений на кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» доцентом О. В. Тригубчак під керівництвом професора Т. А. Грошового. До складу досліджуваного засобу входила кріоліофілізована ксенодерма свині 1 та 2 шарів, що є джерелом мікроелементів та амінокислот [7].

Спектр мікроелементів та амінокислот, виявлений у порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині, доводить його високий пластичний, метаболічний і окисно-відновний потенціал, необхідний для корекції регенераторних процесів. Тому біоактивний продукт, отриманий за сучасною технологією кріоконсервування, ліофілізації та подрібнення шкіри свині, становить особливий інтерес як перспективний

засіб для відновлення пошкоджених патологічним процесом структур і функцій організму [8].

Мета дослідження – оцінити ефективність застосування таблеток «Комбідерм» за експериментальної гострої пептичної виразки шлунка.

Матеріали та методи. Для дослідження використовували таблетки «Комбідерм», які були стандартизовані за вмістом амінокислот. Вибір дози досліджуваного засобу базувався на кількісному вмісті лейцину (0,86 мг/табл., маса таблетки 0,7 г), що сприяє відновленню та нормалізації роботи багатьох внутрішніх органів людини в основному за рахунок збільшення синтезу білків [9].

Загальний хід досліджень здійснювали відповідно до вимог математичного планування фармакологічного експерименту [10]. Кількісні показники обробляли статистично з використанням програми Excel Microsoft, розраховували середні арифметичні та їхні стандартні помилки ($M \pm m$).

Вивчення противиразкової активності таблеток «Комбідерм» проводили на моделі експериментальної виразки шлунка, викликаній преднізолоном в модифікації І. А. Зупанця зі співавт. [11].

Експериментальні дослідження проведені на 30 щурах з масою тіла 170–210 г. Тварин упродовж 12 год витримували на голоді з вільним доступом до води. Після закінчення відміченого часу щурам внутрішньошлунково вводили преднізолон з розрахунку 20 мг/кг і етиловий спирт 80 % у дозі 6,0 мл/кг маси тіла тварини. Усі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» [12], а також «Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» [13].

Тварин було поділено на 5 груп. I група – інтактні (контроль), II – щури, в яких відтворювали гостру пептичну виразку шлунка. III групі тварин заздалегідь протягом 5 днів вводили в шлунок за допомогою зонда подрібнені таблетки «Комбідерм» у дозі 1000 мг/кг (відповідає середньодобовій потребі

людини в лейцині 6 г); IV групі тварин – подрібнені таблетки вводили після моделювання виразки протягом 5 днів. V група тварин отримувала подрібнені таблетки 5 днів до й 5 днів після моделювання ураження шлунка.

Дослідних тварин виводили з експерименту на останній день шляхом декапітації під ефірним наркозом з дотриманням правил етаназії. За макроскопічного дослідження слизової оболонки шлунка підраховували відсоток тварин з виразками та ступінь пошкодження слизової оболонки в балах за загальноприйнятою шкалою. Розраховували середній ступінь виразки в кожній групі (CB).

Виразковий індекс (BI) обчислювали за формулою:

$$BI = (CB \cdot T)/100,$$

де CB – середній ступінь виразок у групі,

T – частка тварин з виразками, % [10].

Гістологічний матеріал для морфологічних досліджень брали з фундального відділу шлунка. Забір, фіксацію та обробку фрагментів слизової оболонки проводили за стандартною методикою однотипно в усіх дослідних групах. За допомогою світлооптичного мікроскопа MICROMed SEO SCAN проводили дослідження отриманих гістологічних зрізів, забарвлених гематоксиліном та еозином. Результати фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення на монітор комп'ютера.

Результати та їх обговорення. Експериментальні результати наведено в таблиці.

Як видно з даних таблиці, таблетки «Комбідерм» виявили противиразковий ефект за даною моделі порівняно з контрольними тваринами. Кількість тварин III і IV груп з позитивним клінічним ефектом достовірно не відрізнялась, але в V групі після тривалішого введення подрібнених таблеток «Комбідерм» відсоток тварин з позитивним клінічним ефектом був достовірно вищим. Показники CB у групах тварин, які отримували таблетки, достовірно нижчі від показників групи модельної патології. Відповідно змен-

Показники виразкування в щурів за експериментальної виразки шлунка та впливу таблеток «Комбідерм» ($M \pm m$)

Умова досліджу	Кількість тварин у групі	Середній ступінь виразок, бал	Частка тварин з виразками, %	Виразковий індекс
I група (інтактні)	6	0	0	0
II група (контроль)	6	$6,67 \pm 1,33$	100,00	6,67
III група	6	$3,17 \pm 1,17^*$	66,67	2,11
IV група	6	$2,67 \pm 1,33^*$	50,00	1,34
V група	6	$1,67 \pm 1,67^*$	33,33	0,56

Примітка. *Відмінності достовірні щодо контролю ($p < 0,05$).

шився ВІ в усіх групах тварин, що отримували «Комбідерм». Таким чином, таблетки «Комбідерм» на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині в дозі 1000 мг/кг проявляють виражений противиразковий ефект на моделі преднізолонової виразки.

За морфологічного дослідження слизової оболонки шлунка тварин I групи в 100 % випадків не було виявлено жодних патологічних відхилень. Слизова оболонка фундального відділу мала складчасту будову, представлена одношаровим однорядним циліндричним епітелієм (рис. 1, а), що вистилає шлункові ямки (рис. 1, б), в які відкриваються шлункові залози (рис. 1, в). Підслизова основа була представлена сполучною тканиною (рис. 1, г) і не містила залоз. Визначалася добре розвинута м'язова оболонка, яка складалася з трьох шарів м'язових волокон (рис. 1, д). Зовні стінка шлунка була покрита серозною оболонкою з одношарового плоского епітелію – мезотелію (рис. 1, е). Загалом, стінка шлунка мала нормальну гістологічну будову зі збереженням усіх шарів без набряку та лейкоцитарної інфільтрації.

У групі тварин з модельованою гострою пептичною виразкою шлунка в

100 % випадків було виявлено різні за ступенем вираженості пошкодження, що були охарактеризовані як виразково-ерозивні. Макроскопічно слизова оболонка дна шлунка мала блідо-рожеве забарвлення, місцями з білими плямами, також визначалось суттєве зменшення складчастості фундального відділу слизової. За мікроскопічного дослідження слизової оболонки виявлено її структурну дезорганізацію та неоднорідність деструктивних змін. Відмічалось значне зменшення товщини (рис. 2, а) та дифузна лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки шлунка (рис. 2, б). Присутні ділянки, де слизова оболонка та підслизовий шар набрякли (рис. 2, в), кровоносні судини розширені й повнокровні, наявні крововиливи (рис. 2, г). Також виявлено різні за площею й глибиною виразкові дефекти слизової оболонки шлунка (рис. 2, д).

У тварин III і IV груп у разі макроскопічного дослідження виявлено, що слизова оболонка фундального відділу має блідо-рожеве забарвлення, складчастість слизової виражена помірно, виразково-ерозивні ураження слизової візуалізувалися переважно на поверхні

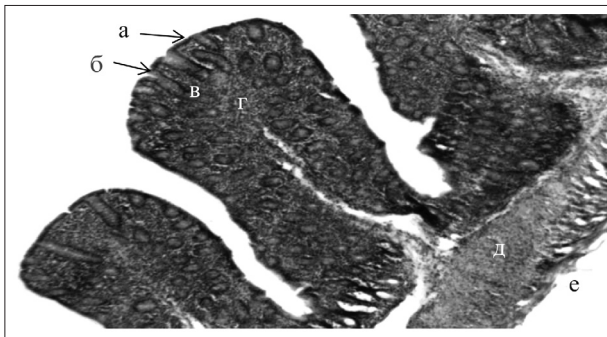


Рис. 1. Мікроснімок слизової оболонки шлунка тварин I групи. Гематоксилін і еозин $\times 200$: а – одношаровий епітелій, б – шлункові ямки, в – шлункові залози, г – сполучна тканина, д – м'язова тканина, е – мезотелій

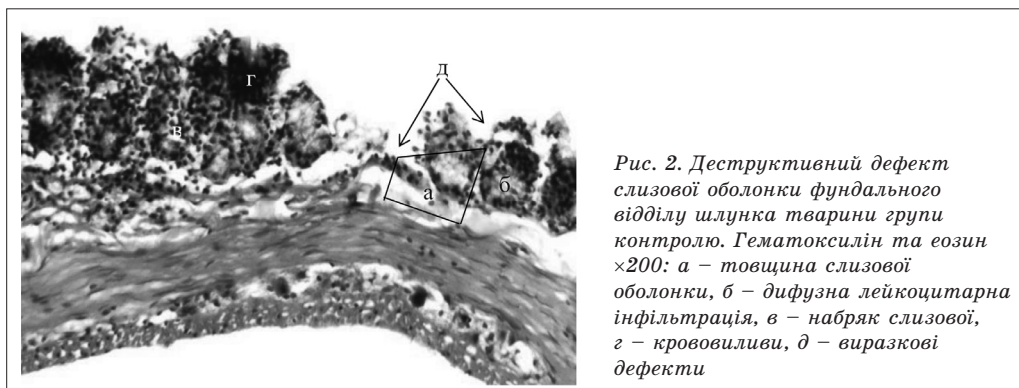


Рис. 2. Деструктивний дефект слизової оболонки фундального відділу шлунка тварини групи контролю. Гематоксилін та еозин $\times 200$: а – товщина слизової оболонки, б – дифузна лейкоцитарна інфільтрація, в – набряк слизової, г – крововиливи, д – виразкові дефекти

складок. Мікроскопічне дослідження загалом показало зменшення вираженості дезінтегративних змін у слизовій оболонці, однак було виявлено зменшення товщини (рис. 3, а) та вогнищеву лейкоцитарну інфільтрацію слизової оболонки шлунка (рис. 3, б), помірно виражені дисциркуляторні зміни в слизовій і підслизовому шарі, виражену дифузну десквамацію поверхневого епітелію (рис. 3, в). Визначалися також дефекти слизової оболонки (рис. 3, г), ступінь вираженості яких був значно меншим порівняно з тваринами групи контролю.

У тварин V групи макроскопічна картина слизової оболонки шлунка значно відрізнялась від аналогічної слизової тварин групи контролю. Ступінь вираженості виразково-ерозивних дефектів був значно менший, а виявлені ці ураження були лише в половини тварин дослідної групи. Слизова оболонка мала блідо-рожеве забарвлення, складчастість слизової виражена помірно, невеликі ерозії невизначеної форми спостерігали лише на поверхні складок. Гістологічне дослідження слизової

оболонки шлунка показало, що структурна організація слизової оболонки та залоз практично збережена, хоча й спостерігалось деяке зменшення товщини слизової оболонки (рис. 4, а). Визначалися ділянки з вогнищевим набряком слизового та підслизового шару (рис. 4, б), клітинна насиченість власної пластинки слизової оболонки помірна. Також мала місце десквамація поверхневого епітелію (рис. 4, в) і локальна лейкоцитарна інфільтрація (рис. 4, г). Глибоких деструктивних дефектів практично не визначалось.

Проведені морфологічні дослідження вказують на те, що застосування таблеток «Комбідерм» дозволяє попереджувати зменшення товщини слизової оболонки, лейкоцитарну інфільтрацію, набряк слизової та вираженість виразково-ерозивних дефектів. Противиразковий ефект був найвираженіший у V групі тварин, які піддавалися найдовшому впливу досліджуваного засобу порівняно з III і IV групами.

Отже, в експерименті досліджено противиразкову активність таблеток «Комбідерм» за експериментальної

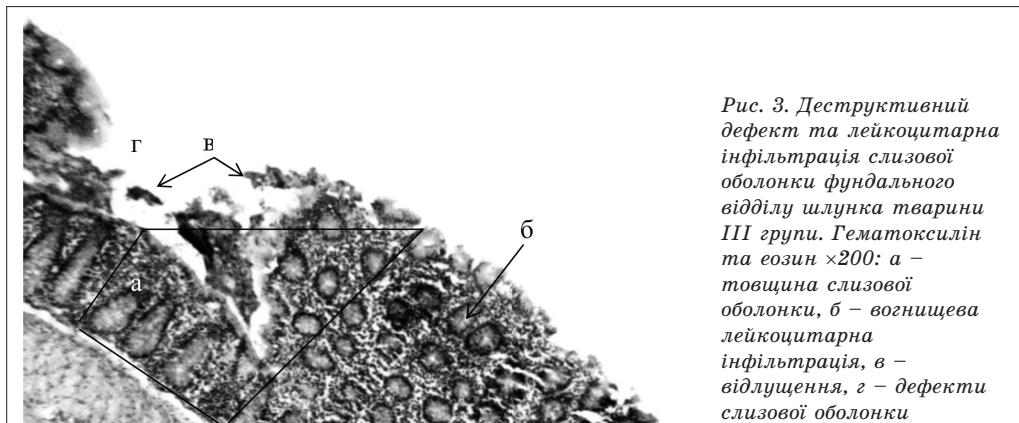


Рис. 3. Деструктивний дефект та лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки фундального відділу шлунка тварини III групи. Гематоксилін та еозин $\times 200$: а – товщина слизової оболонки, б – вогнищева лейкоцитарна інфільтрація, в – відшарування, г – дефекти слизової оболонки

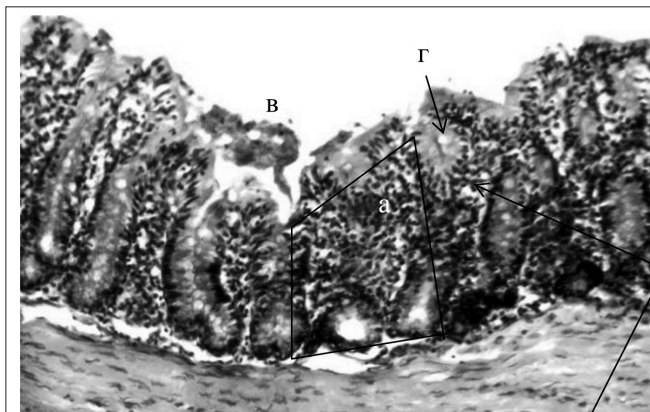


Рис. 4. Зменшення товщини, десквамація поверхневого епітелію та лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки фундального відділу шлунка тварини V групи. Гематоксилін та еозин $\times 200$: а – товщина слизової оболонки, б – локальний набряк, в – відлущення, г – вогнищева лейкоцитарна інфільтрація

гострої пептичної виразки шлунка. На наш погляд, їхня гастропротекторна дія може бути пов'язана з біологічною дією амінокислот як будівельного матеріалу організму, зокрема, впливу лейцину, що сприяє синтезу білка за рахунок збільшення активності mTOR і фосфорилуванню білка eIF4G, бере участь у синтезі соматотропіну.

Висновки

1. На моделі спиртово-преднізолонової виразки шлунка в щурів досліджено

противиразкову активність таблеток «Комбідерм». Показано, що введення в шлунок за допомогою зонда подрібнених таблеток на основі порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів у дозі 1000 мг/кг зумовлює гастропротекторний вплив і стимулює репаративні процеси в слизовій оболонці шлунка.

2. Найкращий ефект виявлено в групі тварин, які отримували подрібнені таблетки «Комбідерм» за 5 днів до моделювання спиртово-преднізолонової виразки та 5 днів після.

1. Заранський М. В. Деякі питання медичної статистики / М. В. Заранський, В. О. Семенів // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2012. – № 1. – С. 90–94.
2. Kim B. W. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease: Present and Future Perspective / B. W. Kim // Korean J Gastroenterol. – 2016. – V. 67, Iss. 6. – P. 318–320.
3. Di Mario F. Gastric acid secretion: changes during a century / F. Di Mario, E. Goni // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2014. – V. 28. – P. 953–965.
4. Lanas A. Peptic ulcer disease / A. Lanas, FKL. Chan // Lancet. – 2017. – V. 390 (10094). – P. 613–624.
5. Axon A. Helicobacter pylori and public health / A. Axon // Helicobacter. – 2014. – V. 19, suppl. 1. – P. 68–73.
6. Пат. 27174 МПК А 61 К 35/36, G 09 В 23/28 Спосіб експериментальної терапії виразки шлунка / Гошинський В. Б., Бойко Т. Я. – Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u200704657; заявл. 26.04.2007; опубл. 25.10.2007, бюл. № 17/2007 – 4 с.
7. Равлів Ю. А. Таблетки на основі кріоліофілізованої ксенодерми – як джерело необхідних білків для організму: Т. А. Groshoviy, редактор / Ю. А. Равлів, Т. А. Groshoviy, О. В. Тригубчак // Матеріали V Науково-практичної конференції з міжнародною участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2013 Вер. 27–28, Тернопіль. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2013. – С. 142–143.
8. Тригубчак О. В. Техніко-економічне і фармакотерапевтичне обґрунтування виробництва таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині / О. В. Тригубчак // Матеріали III Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю. Товарознавчий аналіз товарів обмеженого апетного асортименту; 2016 Квіт. 15. – Харків, 2016. – С. 149–150.
9. The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism / Y. Duan, F. Li, Y. Li [et al.] // AminoAcids. – 2016. – V. 48, Iss. 1. – P. 41–51.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; за редакцією О. В. Стефанова. – Київ: ВД «Авіцена», 2001. – 528 с.
11. Зупанець І. А. Обґрунтування використання комбінації етанол-преднізолон у скринінгу гастропротекторів / І. А. Зупанець, Л. В. Яковлева, В. В. Прописнова // Клінічна фармація. – 1998. – Т. 2, № 3. – С. 29–33.
12. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [Електронний ресурс] / Рада Європи; Конвенція, Міжнародний документ від 18.03.1986. Страсбург. – Режим доступу: http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/994_137
13. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – Київ: Авіцена, 2002. – 156 с.

О. В. Тригубчак, М. Я. Фурдела

Дослідження ефективності таблеток «Комбідерм» за умов експериментальної гострої виразки шлунка

Рання діагностика виразкової хвороби, прогнозування її перебігу, ефективна тактика лікування залишаються актуальними завданнями та вимагають подальшого вдосконалення. Це зумовлює пошук нових більш ефективних лікарських засобів для профілактики та лікування даного захворювання.

Мета дослідження – оцінити ефективність застосування таблеток «Комбідерм» на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів за експериментальної гострої виразки шлунка. Вивчення проводили на моделі спиртово-преднізолонової експериментальної виразки шлунка в щурів. Матеріал для морфологічних досліджень брали з фундального відділу шлунка.

Проведені дослідження дозволили встановити виражений противиразковий ефект таблеток «Комбідерм». Показано, що введення в шлунок за допомогою зонда подрібнених таблеток у дозі 1000 мг/кг зумовлює гастропротекторний вплив і стимулює репаративні процеси в слизовій оболонці шлунка. Найкращий ефект виявлено в групі тварин, які отримували подрібнені таблетки «Комбідерм» протягом 5 днів до моделювання спиртово-преднізолонової виразки та 5 днів після.

Ключові слова: виразкова хвороба, противиразковий ефект, таблетки «Комбідерм», кріоліофілізована ксенодерма свині

О. В. Тригубчак, М. Я. Фурдела, А. С. Вольская, Х. И. Курило

Исследование эффективности таблеток «Комбидерм» при экспериментальной острой язве желудка

Ранняя диагностика язвенной болезни, прогнозирование ее течения, эффективная тактика лечения остаются актуальными задачами и требуют дальнейшего совершенствования. Это обуславливает поиск новых более эффективных лечебных средств для профилактики и лечения данного заболевания.

Цель исследования – оценить эффективность применения таблеток «Комбидерм» на основе кріоліофілізованої ксенодерми свиньи 1 и 2 слоев при экспериментальной острой язве желудка. Изучение проводили на модели спиртово-преднизолоновой язвы желудка у крыс. Материал для морфологических исследований брали из фундального отдела желудка.

Проведенные исследования позволили установить выраженный противоязвенный эффект таблеток «Комбидерм». Показано, что введение в желудок с помощью зонда измельченных таблеток в дозе 1000 мг / кг оказывает гастропротекторное влияние и стимулирует репаративные процессы в слизистой оболочке желудка. Лучший эффект выявлен в группе животных, получавших измельченные таблетки «Комбидерм» в течение 5 дней до моделирования спиртово-преднизолоновой язвы и 5 дней после.

Ключевые слова: язвенная болезнь, противоязвенный эффект, таблетки «Комбидерм», кріоліофілізована ксенодерма свиньи

O. V. Tryhubchak, M. Ya. Furdela, A. S. Volska, Kh. I. Kurylo

Study of the effectiveness of «Combiderm» tablets in experimental acute peptic ulcer of the stomach

Early diagnosis of peptic ulcer disease, prognosis of its course, effective treatment tactics remain topical tasks and require further improvement. This determines the search for new, more effective remedies for the prevention and treatment of this disease.

The aim of the study was to investigate the effectiveness of the use of «Combiderm» tablets based on the cryolophilized xenoderm of pigs of the 1st and 2nd layers in the experimental acute peptic ulcer of the stomach.

The study was carried out on the model of alcohol-prednisolone experimental gastric ulcer on rats. Material for morphological studies was taken from the fundus of the stomach.

The carried out researches have allowed to reveal the expressed antiulcer effect of tablets «Combiderm». It has been shown that intragastric introduction of crushed tablets at a dose of 1000 mg/kg causes a gastroprotective effect and stimulates reparative processes in the gastric mucosa. The best effect was found in the group of animals that received crushed tablets «Combiderm» for 5 days before the modeling of alcohol-prednisolone ulcers and 5 days after it.

Key words: peptic ulcer, antiulcer effect, tablets «Combiderm», cryolophilized xenoderm of pigs

Надійшла: 29 квітня 2018 р.

Контактна особа: Тригубчак Оксана Володимирівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, ПАТ «Фармак», буд. 74, вул. Кирилівська, м. Київ, 04080. Тел.: +38 0 97 766 68 02.
Електронна пошта: tryhubchak@tdmu.edu.ua

О. П. Пахольчук

Короткострокові результати фармакотерапії в дітей з симптомами харчової гіперчутливості на шкірі

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: харчова гіперчутливість, діти, фармакотерапія, шкірні симптоми

Харчова гіперчутливість (ХГ) залишається актуальною проблемою педіатрії. Безперервно зростаюча кількість пацієнтів з імунними механізмами ХГ є не тільки медичною, але й економічною проблемою, оскільки вимагає витратних методів діагностики та тривалого лікування. Враховуючи накопичені дані щодо різноманітності клінічних проявів ХГ робоча група Міжнародної класифікації хвороб 11 перегляду вказує на необхідність включення діагнозу «харчова гіперчутливість» як окремої нозологічної одиниці [1]. Симптоми ХГ на шкірі різноманітні, що стає причиною складнощів за діагностики, саме тому поняття ХГ, що є більше патогенетичним, ніж клінічним, натеper визнане найприйнятнішим [2]. Враховуючи попередньо отримані результати, відповідно до яких імунні механізми ХГ були виявлені лише в третини дітей з симптомами на шкірі, стає зрозумілим, що алерген-специфічні методи лікування не показані частині пацієнтів [2]. З іншого боку, як показав огляд джерел літератури, дані досліджень ефективності різних медикаментозних препаратів (насамперед антигістамінних, пробіотиків, мембраностабілізаторів) для лікування патології, що вивчається, значно різняться [3]. У зв'язку з цим дотепер немає єдиних загальних стандартів ведення дітей з ХГ, навіть пероральна імунотерапія продовжує залишатися об'єктом наукових досліджень. Натеper алгоритми фармакологічної терапії ХГ не диференціюються залежно від виду чутливості та наявності підтвердженої сенситизації до харчових продуктів, адже в пацієнтів з однаковими симптомами ХГ на шкірі

можуть реалізовуватися різні патогенетичні механізми. Сьогодні найбільше вивчення отримали прояви атопічного дерматиту (АД), який відноситься до одного з різновидів ХГ, що має імунний механізм змішаного типу. Проте в сучасній літературі представлені дані, відповідно до яких не всі елементи на шкірі, які пов'язані з вживанням харчових продуктів, відповідають критеріям діагностики АД та, з іншого боку, лише 40 % дітей з АД мають підтверджену сенситизацію до харчових продуктів [2].

Незважаючи на накопичені результати досліджень, науковий і практичний інтерес представляє вивчення впливу сучасної фармакотерапії на короткострокові результати лікування дітей з симптомами ХГ залежно від наявності підтвердженої сенситизації. Є необхідність уточнити ефективність та особливості динаміки клінічних проявів ХГ за стандартної фармакотерапії.

Мета дослідження – оцінити короткострокові результати фармакотерапії симптомів ХГ на шкірі в дітей залежно від результатів шкірного прик-тесту, визначення рівнів специфічних IgE, оральної провокаційної проби (ОПП).

Матеріали та методи. У дослідження в 2011–2016 роках було включено 60 пацієнтів: хлопчиків – 29 (48,3%), дівчаток – 31 (51,7%) з симптомами ХГ на шкірі, середній вік 36,01 [16,88; 63,96] місяців. Вибірка дітей була випадковою, поточною та складалася з пацієнтів алергологічного відділення комунальної установи «Запорізька міська багатопрофільна лікарня № 5», поліклінічного відділення Університетської клініки Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ).

ХГ діагностували та оцінювали згідно з міжнародними рекомендаціями ЕААСІ

(European Academy of Allergy and Clinical Immunology) та рекомендаціями номенклатурного комітету WAO (World Allergy Organization) (S. G. Johansson et al., 2001 p.; S. G. O. Johansson et al., 2004 p.). Найявніші шкірні симптоми ХГ, пов'язаних з вживанням харчових продуктів, що з'являються чи посилюються за умов повторного їхнього вживання – критерій включення в дослідження. 100 % дітей мали рапортовану ХГ за даними анкетування. Морфологію елементів на шкірі оцінювали візуально. Тяжкість шкірних симптомів та їхню динаміку на фоні терапії оцінювали в балах за шкалою SCORAD.

Алергологічне обстеження включало шкірне прик-тестування, визначення рівнів IgE, проведення ОПП. Відкрити провокацію проводили дітям до 1 року, пацієнтам старше 12 місяців проводили подвійну сліпу плацебоконтрольовану провокаційну пробу відповідно до рекомендацій ЕААСІ [3].

Усім дітям було призначено лікування відповідно до локального клінічного протоколу (що базувався на наказі МОЗ України від 27 грудня 2005 р. № 767, діючого на момент проведення дослідження), яке включало елімінаційну дієту, 1–2-разове нанесення індиферентних емолієнтів зовнішньо, планове призначення антигістамінних препаратів 2–3 покоління та кремів, що містять нефторовані глюкокортикостероїдні препарати (мометазону фууроат 1 мг) місцево на уражені ділянки впродовж перших 5 днів, кремнієві сорбенти, пробіотики (*Lactobacillus reuteri*) внутрішньо, сольові ванни курсом № 5. Базову терапію проводили впродовж 10–14 днів залежно від тяжкості клінічних проявів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 6.0» (пакет Stat Soft Inc., США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Усі дані наведено у вигляді медіани (Me), міжквартильного інтервалу [Q_{25} ; Q_{75}]. Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для аналізу таблиць супряженості 2×2 під час порівняння категоризова-

них змінних застосували Chi2-тест. Порівняння незв'язаних груп проводили з використанням U-критерію Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test), зв'язаних – критерію Вілкоксона (Wilcoxon). Відмінності вважали достовірними за значень $p < 0,05$.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри факультетської педіатрії ЗДМУ МОЗ України як фрагмент планової наукової теми «Розробка методів ранньої діагностики найбільш поширених алергічних захворювань у дітей різних вікових груп, профілактики та лікування основних функціональних порушень та супутньої патології у цієї групи хворих», номер держреєстрації 0112U005648.

Дослідження проведене відповідно до вимог біоетики, відображених у ІСН/GCP, Хельсінкській декларації прав людини (1964 р.) з поправками 1975, 1989, 1993, 2000 і 2002 року, Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.) і додаткових протоколів до неї, Конвенції про захист прав та достоїнства людини в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини, Міжнародних керівних принципів щодо етики за проведення біомедичних досліджень над людиною, які прийняті Радою міжнародних науково-медичних організацій (1982 р.) з поправками, що внесені в 1993 році і в 2002 році, а також згідно з чинним законодавством України. Протокол дослідження схвалений комісією з біомедичної етики ЗДМУ.

Результати та їх обговорення. Статистично значима різниця за гендерною ознакою в досліджуваній вибірці пацієнтів була відсутня ($\chi^2 = 0,13$, $p = 0,7$), групи хлопчиків і дівчаток не відрізнялися за віком (Mann-Whitney U Test, $U = 414,50$, $p = 0,4$). Переважна кількість дітей була віком до 4 років – 61,7 % ($n = 37$) (табл. 1).

Середній вік дебюту склав 7 [2; 18] місяців. Шкірні симптоми верифікували за наявності висипу, що характеризувався еритематозно-папульозно-сквамозними елементами на шкірі різної локалізації. Середня кількість балів за шкалою тяжкості симптомів SCORAD у групі склала 51 [29,4; 74,5],

Розподілення дітей за віком і статтю

Вік, років \ Стать	Усього, осіб (%)	Хлопчики, осіб (%)	Дівчатка, осіб (%)
Усього	60 (100,0)	29 (48,3)	31 (51,7)
1–3	37 (61,7)	18 (48,7)	19 (51,3)
4–6	15 (25,0)	6 (40,0)	9 (60,0)
7–11	6 (10,0)	4 (66,7)	2 (33,3)
12–18	2 (3,3)	1 (50,0)	1 (50,0)

що відповідало тяжкому перебігу. Проте міжквартильний розмах свідчив, що мали місце як важкі, так і середньої тяжкості клінічні прояви ХГ на шкірі.

Результати додаткового обстеження дітей з використанням стандартних методів (шкірного прик-тестування та ОПП з харчовими алергенами, дослідження рівнів специфічних антитіл класу Е до харчових алергенів) показали, що сенсibilізацію було виявлено в 73,3 % ($n = 44$) пацієнтів, серед них 16,6 % ($n = 10$) – мали позитивні шкірні тести, 48,3 % ($n = 29$) – серологічні, 38,3 % ($n = 23$) – провокаційні тести. У 26,7 % ($n = 16$) дітей результати цих тестів були негативними (рис. 1).

На першому етапі ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічної симптоматики в усій вибірці пацієнтів. Як видно з таблиці 2, порівняння виявило, що шкірні прояви статистично значимо змінювалися на 10 добу лікування порівняно з результатами оцінки на момент включення в дослідження. Незважаючи на зниження сумарної оцінки тяжкості симптомів, поширеності висипів, на 10 добу лікування в пацієнтів зберігалися слабкі шкірні симптоми, такі як еритема, папули, сухість. Свербіж зберігався, не дивлячись на

наявність антигістамінних препаратів у схемі терапії, хоча його вираженість стала меншою. Загальна сума балів за шкалою SCORAD статистично значимо зменшувалася, але в середньому відповідала легкому-середньому ступеню тяжкості шкірних симптомів.

На наступному етапі було проведено аналіз впливу стандартної схеми фармакотерапії на динаміку клінічних проявів ХГ у дітей залежно від результату алергологічного обстеження. Визначено, що діти з різними результатами серологічного тесту та ОПП мали різну сумарну кількість балів за шкалою SCORAD (Mann-Whitney U Test, $U = 90,5$, $p < 0,05$ і $U = 105$, $p < 0,05$ відповідно). Діти з рівнями специфічних IgE до харчових алергенів, вищими за референтні, мали вищі значення, ніж ті, в яких сенситизація цим методом виявлена не була (22,8 [12,3; 45,0] балів проти 14,25 [8,35; 25,5] балів) (рис. 2).

Діти з позитивною ОПП в анамнезі мали вищі значення оцінки, ніж ті, в яких сенситизацію цим методом виявлено не було (28,6 [21,25; 46,15] балів проти 10,9 [7,9; 24,4] балів) (рис. 3).

Ефективність лікування симптомів ХГ на шкірі, що оцінена за шкалою SCORAD, у дітей з різними результатами шкірного прик-тесту з харчовими

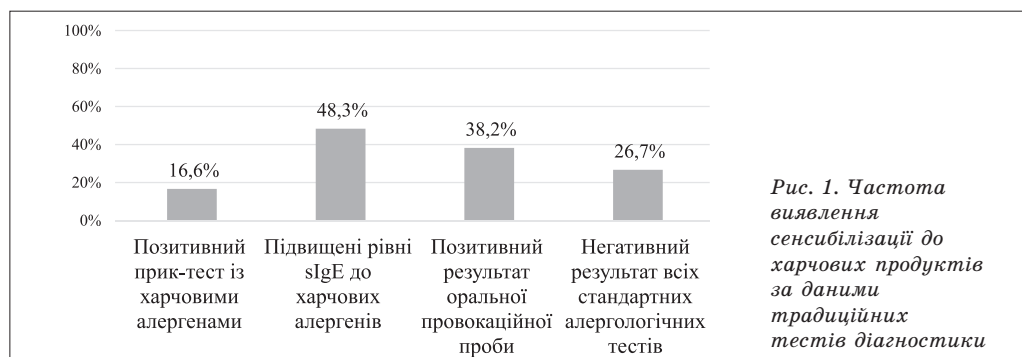


Рис. 1. Частота виявлення сенсibilізації до харчових продуктів за даними традиційних тестів діагностики

Порівняльна характеристика тяжкості перебігу шкірних проявів харчової гіперчутливості за шкалою SCORAD, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Показник	Оцінка клінічних проявів харчової гіперчутливості	
	на момент включення в дослідження	на 10 день лікування
Площа ушкодження, %	20 [9; 45]*	10 [4,5; 18]
Еритема, бал	2 [2; 3]*	1 [1; 1]
Набряк/папули, бал	2 [1; 3]*	1 [1; 1]
Корки, бал	1 [1;3]*	1 [0; 1]
Екскоріації, бал	2 [1; 3]*	0 [0; 1]
Ліхеніфікації, бал	1 [1; 3]*	0 [0; 1]
Сухість, бал	3 [2; 3]*	1 [1; 2]
Свербіж, бал	6 [3; 10]*	2 [0; 3]
Порушення сну	2 [0; 2]*	0 [0; 1]
SCORAD, сума балів	51 [29,4; 74,5]*	19,4 [7,9; 38,4]

Примітка. *Статистично значима різниця $p < 0,05$ (критерій Вілсоxon для парних порівнянь).

алергенами статистично значимо не відрізнялася ($p = 0,12$). Середня кількість балів у дітей з позитивним прикестом склала 31,85 [22,8; 45,0], з негативним – 15,75 [7,6; 30,95].

Дослідження останніх років переконливо продемонстрували значення шкірного бар'єра не тільки в розвитку, а й у перебігу реакцій гіперчутливості [4, 5]. Так, виявлено, що крім первинної зміни експресії філаггтрину внаслідок мутації можлива вторинна зміна роботи цього гена після розвитку запалення. Даний факт вказує на формування кола запалення в шкірі. Як наслідок, з'явилися припущення щодо можливої орієнтації терапії проявів гіперчутливості на шкірі, у першу чергу, на зміну стану рогового шару в дітей [6]. Результати дослідження показали, що вплив традиційної тера-

пії на стан епідермального бар'єра є недостатнім, оскільки, незважаючи на зниження сумарної оцінки тяжкості симптомів, поширеності висипів, на 10 добу лікування в пацієнтів зберігалися слабкі шкірні симптоми, такі як еритема, папули, сухість, свербіж. Загальна сума балів за шкалою SCORAD статистично значимо зменшувалася, але в середньому відповідала легкому-середньому ступеню тяжкості шкірних симптомів. Це свідчило про ризик повторних загострень через неповне відновлення шкірного бар'єра. Іншими авторами було доведено, що транскутанна експозиція до харчових алергенів може призводити до погіршення перебігу ХГ [7, 8].

Виявлено, що вплив стандартної терапії на тяжкість симптомів ХГ на шкірі, яку оцінену за шкалою SCORAD, у дітей

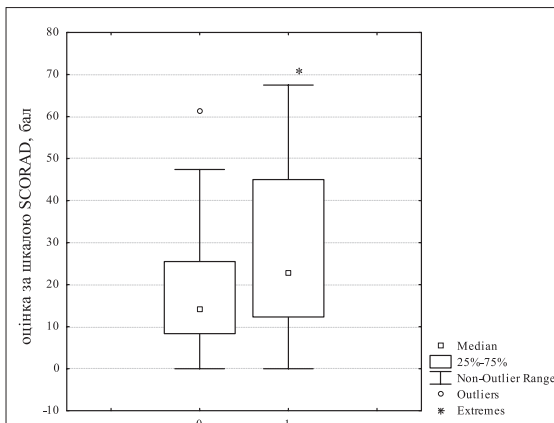


Рис. 2. Медіана та міжквартильний розмах суми балів за шкалою SCORAD у пацієнтів з низькими (0) і підвищеними (1) рівнями специфічного IgE до харчових продуктів на 10 добу лікування

Примітка. Тут і на рис. 3: *Статистично значима різниця між групами ($p < 0,05$).

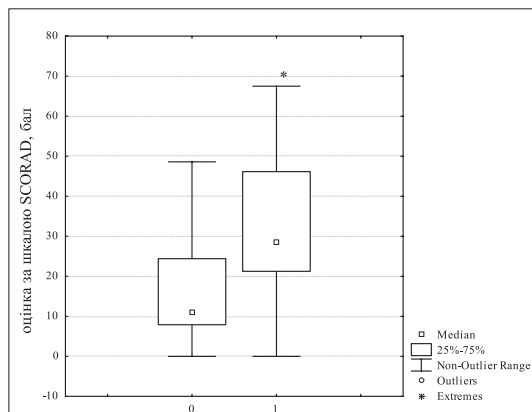


Рис. 3. Медіана та міжквартильний розмах суми балів за шкалою SCORAD у пацієнтів з негативним (0) і позитивним (1) результатом оральної провокаційної проби на 10 добу лікування

гірший у разі позитивного результату серологічного тесту та ОПП (Mann-Whitney U Test, $U = 90,5$, $p < 0,05$ та $U = 105$, $p < 0,05$ відповідно). Дані особливості свідчать про необхідність подальших досліджень з розкриття механізмів формування ХГ у дітей та вивчення ефективних терапевтичних заходів.

Висновки

1. Короткострокові результати фармакотерапії в дітей з симптомами ХГ на шкірі, що оцінені за шкалою SCORAD, відрізняються залежно від результатів визначення рівнів специфічних IgE до харчових продуктів,

ОПП.

2. У дітей з низькими рівнями IgE і негативними провокаційними пробами терапія була більш ефективною ($U = 90,5$, $p < 0,05$ і $U = 105$, $p < 0,05$ відповідно); у дітей з підвищеними рівнями IgE та позитивними провокаційними пробами терапія була менш ефективною (22,8 [12,3; 45,0] проти 14,25 [8,35; 25,5] і 28,6 [21,25; 46,15] балів проти 10,9 [7,9; 24,4] балів відповідно).
3. Отримані результати є обґрунтованими необхідності інтегрального підходу до фармакотерапії клінічних проявів ХГ на шкірі з урахуванням рівнів IgE і результатів провокаційних проб.

1. Categorization of allergic disorders in the new World Health Organization International Classification of Diseases / L. K. Tanno, M. A. Calderon, B. J. Goldberg [et al.] // Clinical and Translational Allergy. – 2014. – V. 4. – P. 42.
2. Недельська С. М. Проект сучасної класифікації клінічних проявів харчової гіперчутливості у дітей / С. М. Недельська, О. П. Пахольчук // Здоров'є ребенка. – 2016. – № 6. – С. 103–107.
3. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy / A. Muraro, T. Werfel, K. Hoffmann-Sommergruber [et al.] // Allergy. – 2014. – V. 69 (8). – P. 1008–1025.
4. Волосовец А. П. Роль филагтрина в алергології дитячого віку / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, Е. В. Павлик // Здоров'є ребенка. – 2013. – № 2. – С. 156–161.
5. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis / M. J. Cork, S. G. Danby, Y. Vasilopoulos [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2009. – V. 129. – P. 1892–1908.
6. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age / M. M. Kelleher, A. Dunn-Galvin, C. Gray [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – V. 137 (4). – P. 1111–1116.
7. Presence of commensal house dust mite allergen in human gastrointestinal tract: a potential contributor to intestinal barrier dysfunction / M. TulicK., M. Vivinus-Nébot, A. Rekima [et al.] // Gut. – 2016. – V. 65 (5). – P. 757–766.
8. Skin inflammation exacerbates food allergy symptoms in epicutaneously sensitized mice / A. Kawasaki, N. Ito, N. Murai [et al.] // Allergy. – 2018. – V. 73 (6). – P. 1313–1321.

О. П. Пахольчук

Короткострокові результати фармакотерапії в дітей з симптомами харчової гіперчутливості на шкірі

Сьогодні розробка шляхів ефективної фармакокорекції харчової гіперчутливості (ХГ) у дітей є актуальною проблемою сучасної медицини.

Мета дослідження – оцінити короткострокові результати фармакотерапії симптомів харчової гіперчутливості на шкірі в дітей залежно від результатів шкірного прик-тесту, визначення рівнів специфічних IgE, оральної провокаційної проби (ОПП).

У дослідження включено 60 дітей (48,3 % – хлопчики, 51,7 – дівчатка) з клінічними проявами ХГ на шкірі, середній вік 36,01 [16,88; 63,96] місяців. Терапія включала: елімінаційну дієту, 1–2-разове нанесення емолієнтів зовнішньо, планове призначення антигістамінних препаратів 2–3 покоління та кремів, що містять нефторовані глюкокортикостероїдні препарати (мометазону фуроат 1 мг) місцево на уражені ділянки впродовж перших 5 днів, кремнієві сорбенти, пробіотики (*Lactobacillus reuteri*) внутрішньо, сольові ванни курсом № 5. Базову терапію в цій групі пацієнтів проводили впродовж 10–14 днів залежно від тяжкості клінічних проявів. Ефективність оцінювали за зміною морфологічних елементів на шкірі, використовуючи шкалу SCORAD.

Встановлено, що короткострокові результати стандартної терапії, оцінені за шкалою SCORAD, гірші в дітей з позитивними результатами ОПП і рівнями IgE, вищими за референтні (Mann-Whitney U Test, $U = 90,5$, $p < 0,05$ і $U = 105$, $p < 0,05$ відповідно). Різниця в ефективності лікування дітей з різним результатом прик-тесту – відсутня (Mann-Whitney U Test, $U = 56$, $p = 0,08$).

Таким чином, короткострокові результати стандартної терапії симптомів ХГ на шкірі залежать від попередніх результатів ОПП і рівнів IgE.

Ключові слова: харчова гіперчутливість, діти, фармакотерапія, шкірні симптоми

О. П. Пахольчук

Краткосрочные результаты фармакотерапии у детей с симптомами пищевой гиперчувствительности на коже

Сегодня разработка эффективной фармакокоррекции пищевой гиперчувствительности (ПГ) у детей – актуальная проблема современной медицины.

Цель исследования – оценить краткосрочные результаты фармакотерапии у детей с симптомами пищевой гиперчувствительности на коже в зависимости от результатов кожного прик-теста, определения уровней специфических IgE, оральной провокационной пробы (ОПП).

В исследование включено 60 детей (48,3 % – мальчики, 51,7 % – девочки) с клиническими проявлениями ПГ на коже, средний возраст 36,01 [16,88; 63,96] месяцев. Терапия включала: элиминационную диету, нанесение эмолиентов, плановое применение антигистаминных препаратов 2–3 поколения и кремов, содержащих нефторированные глюкокортикоидные препараты (мометазона фуроат 1 мг) местно на пораженные участки в течение 5 дней, кремниевые сорбенты, пробиотики (*Lactobacillus reuteri*) для приема внутрь, солевые ванны курсом № 5. Терапию проводили в течение 10–14 дней. Эффективность оценивали по изменению морфологических элементов на коже по шкале SCORAD.

Установлено, что краткосрочные результаты стандартной терапии в соответствии с оценкой по шкале SCORAD хуже у детей с позитивными результатами ОПП и повышенными уровнями IgE (Mann-Whitney U Test, $U = 90,5$, $p < 0,05$ и $U = 105$, $p < 0,05$ соответственно). Разница в эффективности лечения у детей с разными результатами кожного прик-теста отсутствует ($U = 56$, $p = 0,08$).

Таким образом, краткосрочные результаты стандартной терапии симптомов ПГ на коже зависят от предыдущих результатов ОПП и уровней IgE.

Ключевые слова: пищевая гиперчувствительность, дети, фармакотерапия, кожные симптомы

О. P. Pakholchuk

Short-term results of the pharmacotherapy of the skin food hypersensitivity symptoms in children

Study of the effective pharmacocorrection of the food hypersensitivity (FH) in children remains actual problem of the modern medicine.

The purpose of the study was to evaluate short-term results of the pharmacotherapy of the FH skin symptoms depending on the results of the skin prick-test, oral challenge test, levels of the specific IgE.

60 children (48 % – males, 52 % – females) with symptoms of FH on the skin were included into the study. Mean age was 36,01 [16,88; 63,96] months. Therapy included: eliminating diet, emollients BID, antihistamine drugs 2–3 generation for 5 days, oilment with mometasone furoate 1 mg for 5 days, silicon sorbents, probiotics (*Lactobacillus reuteri*) per os, baths with salt № 5. The therapy was prescribed for 10–14 days. Effectiveness was assessed by SCORAD.

It was revealed that short-term results of the standard therapy which were assessed with SCORAD scale are lower in children who have positive results of the oral challenge test and elevated IgE levels (Mann-Whitney U Test, $U = 90,5$, $p < 0,05$ and $U = 105$, $p < 0,05$, correspondingly). Difference of standard pharmacotherapy effectiveness in children who have different results of the skin prick-test is absent ($U = 56$, $p = 0,08$).

Thus, short-term results of the therapy depends on the previous results of the oral provocation test and levels of IgE.

Key words: food hypersensitivity, children, pharmacotherapy, skin symptoms

Надійшла: 30 квітня 2018 р.

Контактна особа: Пахольчук Ольга Петрівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, буд. 28 а, вул. Новгородська, м. Запоріжжя, 69076. Тел.: + 38 0 61 224 94 07.
Електронна пошта: olgapakholchuk@gmail.com

Г. М. Шаяхметова

Порівняльна оцінка впливу протитуберкульозних лікарських засобів на експресію CYP2E1 і стан сперматогенного епітелію за умов введення щурам-самцям у двох комбінаціях, що містять етамбутол або стрептоміцин

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

Ключові слова: протитуберкульозні засоби, CYP2E1, сім'яники

Погіршення епідемічної ситуації з туберкульозу в світі наприкінці минулого тисячоліття змусило ВООЗ у 1993 році оголосити туберкульоз глобальною небезпекою. В Україні за критеріями ВООЗ епідемія туберкульозу існує з 1995 року й відтоді продовжує поширюватись [1]. Загалом, усі пацієнти з країн, де з високою частотою виявляють стійкі форми *M. tuberculosis* отримують як первинну протитуберкульозну терапію комбінацію ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду разом з щонайменше одним додатковим препаратом (етамбутолом і/або стрептоміцином) [4]. Майже всі протитуберкульозні препарати першої лінії мають побічні ефекти, які розрізняються за ступенем тяжкості залежно від лікарського засобу та режиму. Крім того, усі схеми фармакотерапії для лікування активного туберкульозу включають комбінацію ліків, які, як правило, уводять протягом не менше ніж 6 місяців [3]. Механізми взаємодії застосовуваних протитуберкульозних лікарських засобів (ПТЛЗ) є досить складними. Важливо зазначити, що не останнє місце в структурі захворювання на туберкульоз займають діти та дорослі репродуктивного віку, але дані щодо наслідків дії ПТЛЗ, зокрема їхніх комбінацій, на чоловічі гонади мало досліджені. Раніше нами було встановлено індукцію тестикулярного цитохрому Р-450 2E1 (CYP2E1) і порушення морфофункціо-

нального стану сім'яників щурів за умов сумісного введення етамбутолу, ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду [4, 5].

Мета дослідження – порівняльна оцінка стану сперматогенного епітелію щурів і тестикулярної експресії гена CYP2E1 за сумісного введення ПТЛЗ у двох комбінаціях, що містять ізоніазид, піразинамід, рифампіцин, а також етамбутол або стрептоміцин (комбінація 1 і 2 відповідно).

Матеріали та методи. Для дослідження використовували щурів самців лінії Вістар (*Rattus norvegicus*) з початковою масою тіла 150–170 г, віком 10–12 тижнів, наданих ПП «Біомодельсервіс». Дослідження проводили відповідно до Закону про тварин (Наукові процедури) від 1986 року та відповідно до Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та в інших наукових цілях» (м. Страсбург. 1986). План досліджень був розглянутий та схвалений Комітетом з біоетики ДУ «ІФТ НАМН України» (№ 01/12/09), усі процедури, пов'язані з гуманним поводженням з тваринами та їхнім використанням у експериментах, були дотримані.

Щури-самці були розділені на 5 груп: 1 – контроль; 2 – етамбутол; 3 – стрептоміцин; 4 – комбінація 1 (етамбутол, рифампіцин, ізоніазид та піразинамід); 5 – комбінація 2 (стрептоміцин, рифампіцин, ізоніазид і піразинамід). ПТЛЗ вводили тваринам у дозовому режимі, який застосовується в клініці для короткотермінової терапії туберкульозу

[6]. Дози досліджуваних лікарських засобів були розраховані, виходячи з коефіцієнта видової чутливості (ізоніазид – 62 мг/кг; рифампіцин – 74,4 мг/кг; піразинамід – 217 мг/кг; етамбутол – 155 мг/кг; стрептоміцин – 14 мг/кг) [7]. Для введення кожного з препаратів, за виключенням стрептоміцину, готували суспензії на 1 % крохмальному гелі безпосередньо перед введенням тваринам. Суспензії ПТЛЗ вводили тваринам щоденно внутрішньошлунково. Стрептоміцин розчиняли в 0,5 % новокаїні та вводили щурам внутрішньом'язово. Субстанції етамбутолу, ізоніазиду, піразинамиду та рифампіцину були надані ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна. Стрептоміцин (Streptomycin) – порошок для ін'єкцій був наданий корпорацією «Артеріум», Україна.

ПТЛЗ вводили щурам-самцям протягом 60 днів, оскільки цей термін охоплює повний період сперматогенезу з урахуванням дозрівання сперматозоїдів в епідидимісі та є загальноприйнятим у разі дослідження впливу хімічних речовин на чоловічі гонади [8].

У всіх випадках для оцінки морфологічних показників використовували правий сім'яник, фіксуючи його в розчині Буена з наступним промиванням 70 % етанолом з карбонатом літію, зневодненням в етанолі зростаючої концентрації та зануренням у парафін. Гістологічні зрізи товщиною 5–6 мкм фарбували гематоксиліном і еозином, вивчали та мікрофотографували за допомогою мікроскопа Olympus BX41 (200 x).

Кількість сперматозоїдів в епідидимальних суспензіях оцінювали, як описано К. С. Chitra з співавт., використовуючи камеру Горяєва та світловий мікроскоп (200 x) [9].

Виділення сумарної мРНК з сім'яників проводили з використанням TRI-Reagent виробництва Sigma, США та синтез кДНК – з використанням стандартного тест-набору фірми Fermentas, Німеччина за відповідними інструкціями. Експресію мРНК CYP2E1 у сім'яниках визначали методом ЗТ-ПЛР. Склад реакційної суміші для ПЛР, праймери специфічні для ПЛР ампліфікації гена CYP2E1 (форвард

5'-CTTCGGGCCAGTGTTCAC-3' і реверс 5'-CCCATATCTCAGAGTTGTGC-3'), а також протокол ампліфікації були обрані згідно з S. M. Lankford з співавт. [10]. Для внутрішнього контролю проводили ПЛР з праймерами β -актину, що має постійний рівень експресії: форвард 5'-GCTCGTCGTCGACAACGGCT-3'; реверс 5'-CAAACATGATCTGGGTCATCTTCT-3'. Усі використані праймери виробництва «Metabion», Німеччина. Для ампліфікації використовували термоциклер BioRad, США. Електрофорез продуктів ампліфікації (744 п. о. – CYP2E1 і 353 п. о. – β -актин) проводили в 2 % агарозному гелі, забарвлювали розчином бромового етидію (5 мкг/мл), візуалізували в УФ-світлі, фотографували за допомогою системи GelDoc, виробництва BioRAD, США, та аналізували, використовуючи програмне забезпечення Quantity One BioRad System (США).

Отримані дані представляли як середнє значення $\pm$ похибка середнього ($M \pm m$). Статистичний аналіз результатів експерименту проводили з використанням t-критерію Стьюдента або однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною в разі $p \leq 0,05$. Коефіцієнт кореляції Пірсона (r) був використаний для оцінки взаємозв'язків між змінними.

У разі значень r близьких до нуля, вважали, що кореляція відсутня. Значення r від 0,1 до 0,3 (-0,1 і -0,3) вказували на слабку позитивну (негативну) кореляцію, значення - від 0,3 до 0,7 (-0,3 і -0,7) приймали за свідчення помірної позитивної (негативної) кореляції та значення – від 0,7 до 1,0 (-0,7 і -1,0) – сильної позитивної (негативної) кореляції. Щоб встановити, чи дійсно коефіцієнт кореляції відрізняється від нуля, і, отже, існує доведений зв'язок між двома змінними, використовували t-критерій.

Результати та їх обговорення. Більшість лікарських засобів є субстратами цитохрому Р-450, і це – важливий момент для розуміння механізму взаємодії ліків. Терапевтичні засоби можуть змінювати метаболізм інших препаратів, а також конкурувати за метаболізм

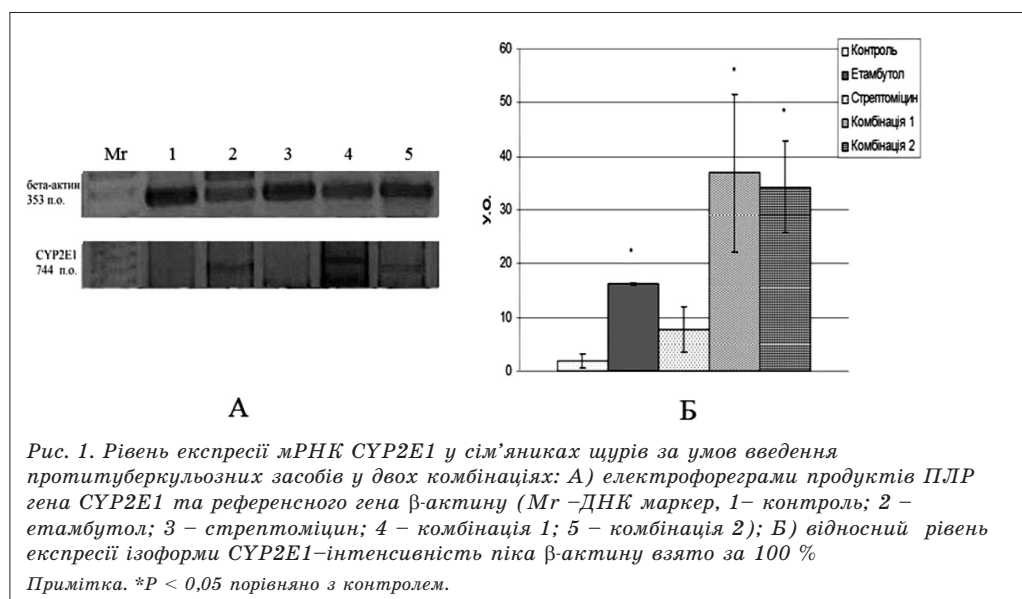
з субстратами відповідних ізоформ. Найчастіше зустрічаються: індукція ферментів цитохрому Р-450 одним лікарським засобом з наступним впливом на метаболізм іншого, що застосовується одночасно або пізніше; інгібування метаболізму лікарського засобу, яке може бути пов'язане з конкуренцією з іншим препаратом за одну й ту саму ізоформу цитохрому Р-450 [11]. Враховуючи наші попередні дані стосовно індукції СYP2E1 у сім'яниках щурів і порушення процесів сперматогенезу за умов сумісного застосування етамбутолу, ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду, було проведено порівняльне дослідження впливу на ці показники ПТЛЗ за введення в двох комбінаціях, в одній з яких етамбутол замінили на стрептоміцин [4, 5].

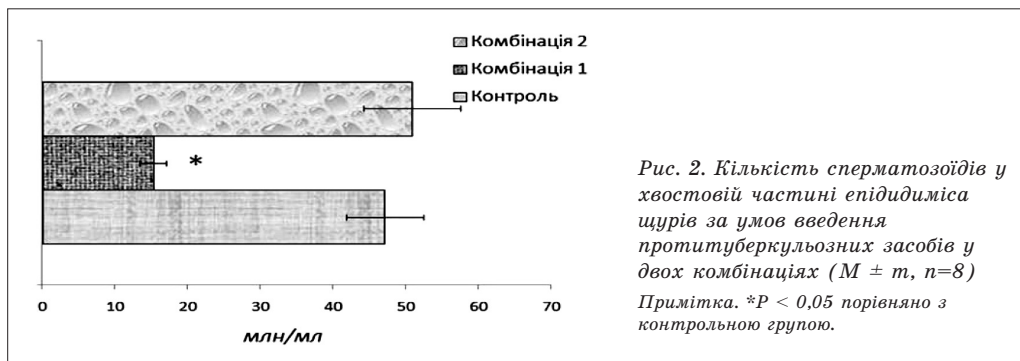
На рисунку 1 наведено дані дослідження експресії гена СYP2E1 у гонадах щурів самців. Вони свідчать, що етамбутол, введений нарізно, викликав підвищення вмісту мРНК згаданої ізоформи у 8 разів порівняно з контролем, тоді як стрептоміцин не впливав на даний показник. Заміна етамбутолу на стрептоміцин за сумісного введення ПТЛЗ не позначилася значною мірою на ступені експресії мРНК СYP2E1. Показано статистично значиме посилення експресії мРНК СYP2E1 у тварин, яким вводили ПТЛЗ в обох комбінаціях. За введення комбінації 2 відзначалась тен-

денція до зниження експресії мРНК СYP2E1 порівняно з комбінацією 1, але ці зміни не сягнули порога статистичної значимості. Можливо, що дія комбінацій ПТЛЗ стосовно СYP2E1 реалізувалася переважно за рахунок наявності в них ізоніазиду [12].

Результати мікроскопічного дослідження епідидимальної суспензії показали, що комбінація 1 негативно впливала на нормоспермію в щурів. Виявлено зниження продукції статевих клітин сім'яниками відповідно на 68 % порівняно з тваринами контрольної групи (рис. 2). За умов введення ПТЛЗ у комбінації 2, де етамбутол було замінено на стрептоміцин, середня кількість сперматозоїдів не виходила за межі норми. Результати попарного кореляційного аналізу показали наявність сильної негативної кореляції між кількістю сперматозоїдів і рівнем експресії гена СYP2E1 у гонадах щурів, які отримували комбінацію 1 ($r = -0,87$; $p = 0,001$).

Проведений кореляційний аналіз дозволяє припустити, що в основі негативної дії ПТЛЗ на гонади, так як і інших ксенобіотиків, що метаболізують у системі цитохрому Р-450, можуть лежати процеси, пов'язані зі змінами експресії СYP2E1 безпосередньо в сім'яниках. Незважаючи на те, що дія може бути спрямованою на різні структури чоловічих репродуктивних органів, остаточна відповідь, як правило, є





неспецифічною, оскільки ушкодження одного з типів клітин тягне за собою каскад подій, які призводять до структурних змін та дисфункції інших частин системи. Слід зазначити, що залежний від СYP2E1 метаболізм лікарських засобів у чоловічих репродуктивних органах може супроводжуватись утворенням токсичних інтермедіатів, здатних взаємодіяти з життєво важливими структурами клітин, та гіперпродукцією АФК з наступним розвитком оксидативного стресу та субфертильності [13]. Це може призводити до оксидативного ураження клітин Лейдига, яке, у свою чергу, викликає зниження секреції тестостерону, спричиняючи порушення функції клітин Сертолі, негативно позначаючись на диференціації клітин сперматогенного епітелію [14].

І дійсно, на розтині в сім'яниках 50 % щурів, яким вводили комбінацію 1, зафіксовані морфологічні зміни сперматогенного епітелію. Зокрема, у однієї тварини зустрічалися поодинокі деструктивно змінені сім'яні каналці, й виявлялися вони серед каналців з нормальним сперматогенезом (рис. 3-А), а в іншого щура поруч з патологічно незміненими сім'яними каналцями знаходився великий пласт деформованих, здавлених і сплюснених каналців. У просвіті деяких з них виявлялися гігантські чи багатоядерні статеві клітини (рис. 3-В).

Поява гігантських багатоядерних клітин у зоні сперматоцитів першого порядку може бути пов'язана з «повільними» дегенеративними процесами в тестикулах. У разі інтенсивного відмирання гермінативного епітелію апоптотичні клітини дуже швидко фагоцитуються оточуючими клітинами Сертолі, що при-

зводить до видалення «доказів» клітинної смерті [15]. Більше шансів спостерігати їх існує у випадку повільних, неспецифічних дегенеративних процесів суміжних гермінативних клітин з тієї самої когорти, що утворюють багатоядерний синтицій, який більш повільно фагоцитуються клітинами Сертолі. Утворення таких синтицій відбувається внаслідок розриву цитоскелетних волокон, що підтримують взаємозв'язані цитоплазматичні містки [15].

Слід відмітити, що деструктивно змінені каналці розміщувалися по периферії сім'яника у вигляді напівмісяця. В одній з тварин гермінативний епітелій в сім'янику був повністю некротизований. Зберігалася тільки власна оболонка сім'яних каналців, яка була розпушена й слабо фарбувалася еозином у блідо-рожевий колір (рис. 3-В).

Гістохімічна реакція на нуклеїнові кислоти в патологічно незмінених сім'яних каналцях не відрізнялась від такої в контролі. Що стосується деструктивно змінених каналців, то реакція на ДНК і РНК була слабкою чи негативною. У більшості дослідних тварин цієї групи активність СДГ і ЛДГ суттєво не відрізнялась від такої в контролі. Тільки в двох тварин з шести активність ферментів була осередковано зменшеною.

У сім'яниках щурів, яким вводили комбінацію 2, в основному не виявлялися деструктивні зміни в статевих клітинах. Сім'яні каналці мали характерну будову й не відрізнялися від таких у контролі. В інтерстиціальній тканині не спостерігалось збільшення кількості сполучнотканинних волокон і клітинних елементів. Не виявляли

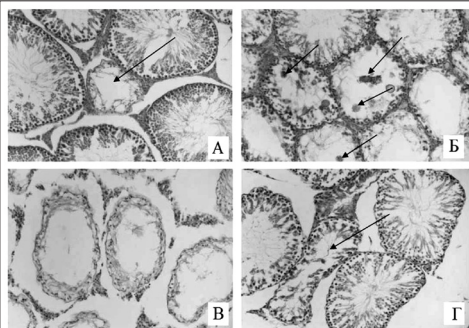


Рис. 3. Стан сперматогенного епітелію щурів Фарбування гематоксилином та еозином. Зб. х 200: А – осередкована деструкція сім'яного каналця щура після введення комбінації 1; Б – значна кількість дегенеративних, гігантських і багатоядерних клітин після введення комбінації 1; В – спустошення гермінативного епітелію та розпушення власної оболонки сім'яних каналців після введення комбінації 1; Г – деформація, дисконкомплексція та зменшення гермінативного епітелію в сім'яному каналці щура, якому вводили комбінацію 2.

також гемоциркуляторні порушення та запальну реакцію. Але слід відмітити, що в однієї тварини були виявлені поодинокі деформовані сім'яні каналці (рис. 3-Г). У таких каналцях спостерігали дисконкомплексцію сперматогенного епітелію та зменшення кількості статевих клітин.

Загалом, підсумовуючи дані гістологічних досліджень сім'яників, варто відзначити, що за умов введення щурам комбінації 2, де етамбутол було замінено на стрептоміцин, ступінь деструктивних змін у сперматогенному епітелії був меншою.

Висновки

1. Стрептоміцин за умов нарізного введення на відміну від етамбутолу не впливає на експресію мРНК CYP2E1 у сім'яниках щурів.
2. Заміна етамбутолу на стрептоміцин у комбінації ПТЛЗ не запобігає

повністю зростанню тестикулярної експресії гена CYP2E1, ймовірно, внаслідок наявності ізоніазиду.

3. За умов заміни етамбутолу на стрептоміцин у комбінації ПТЛЗ відбувається покращання морфофункціонального стану сім'яників.
4. CYP2E1 може бути залучений до неспецифічних патогенетичних механізмів розвитку чоловічої неплідності внаслідок порушення сперматогенезу. На користь цього свідчить висока негативна кореляція між рівнем експресії гена CYP2E1 у гонадах щурів і кількістю сперматозоїдів за введення комбінації 1.

Вдячність. Автор виражає вдячність А. В. Матвієнко та І. С. Блажчук за проведення гістоморфологічних досліджень сперматогенного епітелію та підрахунок сперматозоїдів.

1. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік; за ред. Шафранського В. В.; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – Київ, 2016. – 452 с.
2. Resazurin microtiter assay for isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin resistance detection in Mycobacterium tuberculosis: updated meta-analysis / A.Y. Coban, A. Deveci, A. T. Sunter [et al.] // International journal of mycobacteriology. – 2014. – V. 3 (4). – P. 230–241.
3. Senousy B. E. Hepatotoxic effects of therapies for tuberculosis / B. E. Senousy, S. I. Belal, P. V. Draganov // Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – № 7. – P. 543–556.
4. Shayakhmetova G. M. Damage of testicular cell macromolecules and reproductive capacity of male rats following co-administration of ethambutol, rifampicin, isoniazid and pyrazinamide / G. M. Shayakhmetova, L. B. Bondarenko, V. M. Kovalenko // Interdiscip Toxicol. – 2012. – V. 5, № 1. – P. 9–14.
5. Вплив комбінації протитуберкульозних засобів на рівень експресії мРНК ізоформ цитохрому Р-450 у сім'яниках щурів та стан їх сперматогенного епітелію / Г. М. Шаяхметова, Л. Б. Бондаренко, А. В. Матвієнко, В. М. Коваленко // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 4. – С. 11–14.
6. Jochi J. M. Tuberculosis chemotherapy in the 21st century: Back to the basics / J. M. Jochi // Lung India : Official Organ of Indian Chest Society. – 2011. – V. 28 (3). – P. 193–200.
7. Guidance for Industry and Reviewers Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers US. of Department of Health and Human Services, FDA, CDER and CBER. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
8. Boekelheide K. Male reproductive toxicology / K. Boekelheide, R. Chapin // In Current Protocols in Toxicology, Maines MD eds, JohnWiley&Sonsl nc, NewYork, pp. 16.0.1–16.0.2, 2005.

9. Chitra K. C. Effect of bisphenol A and co-administration of bisphenol A and vitamin C on epididymis of adult rats: a histological and biochemical study / K. C. Chitra, K. Ramachandra Rao, P. P. Mathur // Asian. J. Androl. – 2003. – № 5. – P. 203–208.
10. Lankford S. M. Cloning of canine cytochrome P450 2E1 cDNA: identification and characterization of two variant alleles / S. M. Lankford, S. A. Bai, J. A. Goldstein // Drug. Metab. Dispos. – 2000. – V. 28, № 8. – P. 981–986.
11. Падалко В. И. Клинические аспекты функционирования системы цитохрома P-450 микросом печени // В. И. Падалко, Т. В. Севастьянова // Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. Серия «Медицина». – 2005. – № 11 (705). – С. 105–117.
12. Translational activation of ethanol-inducible cytochrome P450 (CYP2E1) by isoniazid / K. S. Park, D. H. Sohn, R. L. Veech, B. J. Song // Eur. J. Pharmacol. – 1993. – V. 248, № 1. – P. 7–14.
13. Lieber C. S. CYP2E1: From ASH to NASH / C. S. Lieber // Hepatology research. – 2004. – T. 28, № 1. – С. 1–11.
14. Bonde J. P. Occupational causes of male infertility / J. P. Bonde // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2013. – V. 20, № 3. – P. 234–239.
15. Recommended Approaches for the Evaluation of Testicular and Epididymal Toxicity / L. L. Lanning, D. M. Creasy, R. E. Chapin [et al.] // Toxicologic Pathology. – 2002. – 30. – P. 507–520.

Г. М. Шаяхметова

Порівняльна оцінка впливу протитуберкульозних лікарських засобів на експресію CYP2E1 і стан сперматогенного епітелію за умов введення щурам-самцям у двох комбінаціях, що містять етамбутол або стрептоміцин

Мета дослідження – порівняльна оцінка стану сперматогенного епітелію щурів і тестикулярної експресії гена CYP2E1 за сумісного введення протитуберкульозних засобів у двох комбінаціях, що містять ізоніазид, піразинамід, рифампіцин, а також етамбутол або стрептоміцин (комбінація 1 і 2 відповідно).

Було виявлено, що стрептоміцин за окремого введення, на відміну від етамбутолу, не впливав на експресію мРНК CYP2E1 в сім'яниках щурів. Заміна етамбутолу на стрептоміцин у комбінації протитуберкульозних засобів не запобігала повністю підвищенню тестикулярної експресії гена CYP2E1, ймовірно, унаслідок наявності ізоніазиду. У той самий час заміна етамбутолу на стрептоміцин сприяла поліпшенню морфофункціонального стану сім'яників. Зокрема, результати мікроскопічного дослідження епідидимальної суспензії свідчать про зниження продукції сперматозоїдів сім'яниками на 68 % за введення комбінації 1 порівняно з тваринами контрольної групи і відсутність негативних змін за введення комбінації 2. Ми припускаємо, що CYP2E1 може брати участь у неспецифічних патогенетичних механізмах розвитку чоловічого безпліддя внаслідок порушення сперматогенезу в результаті підвищеного утворення активних форм кисню. Виявлено наявність сильної негативної кореляції між кількістю сперматозоїдів і рівнем експресії гена CYP2E1 у сім'яниках щурів, які отримували комбінацію 1 ($r = -0,87$; $P = 0,001$). У гонадах тварин даної групи також зафіксовані різні морфологічні зміни сперматогенного епітелію: деструктивно змінені сім'яні каналці, наявність гігантських багатоядерних клітин у зоні сперматоцитів першого порядку, некротизований сперматогенний епітелій. У сім'яниках щурів, яким вводили комбінацію 2, в основному, не відзначалося морфологічних аномалій.

Таким чином, за сумісного введення етамбутолу, ізоніазиду, піразинаміду та рифампіцину заміна етамбутолу на стрептоміцин сприяла зменшенню побічної дії протитуберкульозних препаратів на сім'яники.

Ключові слова: протитуберкульозні засоби, CYP2E1, сім'яники

А. М. Шаяхметова

Сравнительная оценка влияния противотуберкулезных лекарственных средств на экспрессию CYP2E1 и состояние сперматогенного эпителия при введении крысам-самцам в двух комбинациях, содержащих этамбутол или стрептомицин

Цель исследования – сравнительная оценка состояния сперматогенного эпителия крыс и тестикулярной экспрессии гена CYP2E1 при совместном введении противотуберкулезных средств в двух комбинациях, содержащих изониазид, пиразинамид, рифампицин, а также этамбутол или стрептомицин (комбинация 1 и 2 соответственно).

Было обнаружено, что стрептомицин при отдельном введении, в отличие от этамбутола, не влиял на экспрессию мРНК CYP2E1 в семенниках крыс. Замена этамбутола стрептомицином в комбинации противотуберкулезных средств не предотвращала полностью повышение тестикулярной экспрессии гена CYP2E1, вероятно вследствие наличия изониазида. В то же время замена этамбутола стрептомицином способствовала улучшению морфофункционального состояния семенников. В частности, результаты микроскопического исследования эпидидимальной суспензии свидетельствуют о снижении продукции сперматозоидов семенниками на 68 % при введении комбинации 1 по сравнению с животными контрольной группы и отсутствии отрицательных изменений при

введении комбинации 2. Мы предполагаем, что CYP2E1 может участвовать в неспецифических патогенетических механизмах развития мужского бесплодия из-за нарушения сперматогенеза вследствие повышенного образования активных форм кислорода. Выявлено наличие сильной отрицательной корреляции между количеством сперматозоидов и уровнем экспрессии гена CYP2E1 в семенниках крыс, получавших комбинацию 1 ($r = -0,87$; $P = 0,001$). В гонадах животных данной группы зафиксированы различные морфологические изменения сперматогенного эпителия: деструктивно измененные семенные каналцы, наличие гигантских многоядерных клеток в зоне сперматоцитов первого порядка, некротизированный сперматогенный эпителий. В семенниках крыс, которым вводили комбинацию 2, в основном, не отмечалось морфологических аномалий.

Таким образом, при совместном введении этамбутола, изониазида, пиразинамида и рифампицина замена этамбутола на стрептомицин способствовала снижению побочного действия противотуберкулезных препаратов на семенники.

Ключевые слова: противотуберкулезные средства, CYP2E1, семенники

G. M. Shayakhmetova

Comparative evaluation of the effect of antituberculosis drugs on CYP2E1 expression and state of spermatogenic epithelium when administered to male rats in two combinations containing ethambutol or streptomycin

All patients in countries where resistant forms of *M. tuberculosis* are detecting with high frequency receive as primary anti-tuberculosis therapy combination of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide, with at least one additional drug (ethambutol and/or streptomycin). Almost all antituberculosis drugs of the first line have side effects that vary in severity depending on the drug and regimen. In addition, all regimens for active tuberculosis treatment include a combination of drugs that are usually administered for at least 6 months. Mechanisms of antituberculosis drugs interaction are rather complicated. In the structure of tuberculosis pathology children and adults of reproductive age occupy not the last place, but data on the effects of antituberculosis drugs (including their combinations) on male gonads are not sufficient.

The aim of the study was comparative evaluation of spermatogenic epithelium state and testicular expression of CYP2E1 gene in rats under administration of two antituberculosis drugs combinations containing isoniazid, pyrazinamide, rifampicin, and ethambutol or streptomycin (combination 1 and 2, respectively).

Antituberculosis drugs were given in DOTS (directly observed treatment, short-course) regimen at maximal doses used in clinic: ethambutol – 155 mg/kg b.w./day or streptomycin 14 mg/kg b.w./day, rifampicin – 74,4 mg/kg b.w./day, isoniazid – 62 mg/kg b.w./day, and pyrazinamide – 217 mg/kg b.w./day for 60 days (duration of spermatogenesis process and time of germ cell maturation in epididymis). Streptomycin was administered intramuscularly in 0,5 % novocaine solution. The other substances were suspended in 1 % starch gel and administered intragastrically by gavage, and in this case the coefficient for conversion of human doses to animal equivalent doses based on body surface area was taken into account. The control group received only starch gel in corresponding volumes.

It has been found that streptomycin, when administered alone, unlike ethambutol, did not affect the expression of CYP2E1 mRNA in rats' testes. The replacement of ethambutol by streptomycin in a combination of anti-tuberculosis drugs did not completely prevent increase in testicular expression of CYP2E1 gene, probably due to the presence of isoniazid. At the same time, the replacement of ethambutol by streptomycin helped to improve the morphofunctional state of testes. Particularly, results of epididymal suspension microscopic examination suggest reduction in sperm production by 68 % under administration of combination 1 as compared to animals of control group and no negative changes under administration of combination 2. We suggest that CYP2E1 may be involved in nonspecific pathogenetic mechanisms of male infertility development due to spermatogenesis disruption as a result of reactive oxygen species generation increase. The correlation analysis revealed a strong negative correlation between the number of spermatozoa and level of CYP2E1 gene expression in testes of rats receiving combination 1 ($r = -0,87$, $P = 0,001$). In gonads of these animals various morphological changes in spermatogenic epithelium are fixed: destructively altered seminiferous tubules, the presence of giant multinucleate cells in zone of primary spermatocytes, necrotized spermatogenic epithelium. In testes of majority rats treated with combination 2, no morphological abnormalities were observed. But it should be noted that in single rat's testes we detected deformed seminiferous tubules. There were a dislocation of spermatogenic epithelium and decrease in the number of germ cells.

Thus, the replacement of ethambutol by streptomycin under co-administration with ethambutol, isoniazid, pyrazinamide and rifampicin in rats contributed to reduction in antituberculosis drugs' side effects on testes.

Key words: antituberculosis drugs, CYP2E1, testes

Надійшла: 8 травня 2018 р.

Контактна особа: Шаяхметова Г. М., кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник, відділ загальної токсикології, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03680. Тел.: + 38 0 67 949 45 30.
Електронна пошта: anna_shayakhmetova@yahoo.com

Є. В. Залигіна, О. А. Подплетня, В. Ю. Слесарчук, К. В. Соколова

Отримання густих екстрактів з незрілих плодів горіха волоського та дослідження кількісного вмісту юглону в їхньому складі

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

Ключові слова: екстракти густі водно-спиртові з незрілих плодів горіха волоського, юглон, біологічно активні речовини

Сьогодні спостерігається підвищення інтересу до вивчення фармакологічних властивостей лікарських рослин, наукового обґрунтування розробки нових фітопрепаратів і доцільності їхнього застосування. У першу чергу, це пов'язано з багатим на біологічно активні речовини (БАР) складом лікарської рослинної сировини (ЛРС) [1–2]. БАР лікарських рослин сприяють відновленню й нормалізації життєво важливих процесів, забезпечують організм необхідними мінералами та вітамінами, на певному рівні підтримують обмін речовин, відрізняються доброю переносимістю та успішно застосовуються за багатьох хронічних захворювань.

Нашу увагу привернув горіх волоський (ГВ) (*Juglans regia* L.). Відомо, що він широко застосовується в народній медицині. За даними джерел літератури відомо, що незрілі плоди ГВ містять гідролізовані таніни, похідні елагової кислоти, катехіни, похідні дикарбоксильованих кислот, нуклеїнові кислоти, амінокислоти та специфічну речовину – юглон [3–4]. Юглон (рис. 1) є представником фізіологічно активних сполук класу нафтохінонів – міститься в зеленій шкірці та плодах, листі, коренях, корі різних видів рослин родини горіхових (*Juglandaceae*).

З урахуванням специфічної присутності цієї сполуки в рослинах видів дерев роду Горіх, юглон є зручною речовиною для якісного та кількісного визначення фітохімічних препаратів,

отриманих з означених рослин [5–6]. За даними літератури вміст юглону в різних частинах рослин роду Горіх складає 0,006–0,023 % [6–7], 0,04–0,21 % [8]. Цей показник коливається залежно від пори року, регіону вирощування, сорту та ін.

Доведено, що юглон у складі незрілих плодів ГВ виявляє антиоксидантну, цукрознижуючу, антипроліферативну, протимікробну, гастропротекторну, протизапальну дії [2–3, 9–12].

Мета дослідження – отримати густий водний і водно-спиртові екстракти з незрілих плодів ГВ, розробити методику визначення кількісного вмісту юглону в складі цих екстрактів, враховуючи широкий спектр фармакологічної дії БАР незрілих плодів ГВ і можливі перспективи отримання нових лікарських засобів на їхній основі.

Матеріали та методи. Екстракт густий водний (ЕГВ) та екстракти густі водно-спиртові з концентрацією екстрагента – спирту етилового 30, 70 і 96 % (ЕГВС 30, ЕГВС 70, ЕГВС 96 відповідно) були одержані на базі НФаУ під керівництвом професора В. А. Георгіянц шляхом комплексної переробки незрілих плодів молочно-воскової стиглості ГВ (*Juglans regia* L.).

Визначення юглону в густих екстрактах з незрілих плодів ГВ проводили

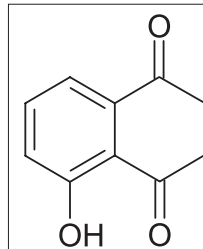


Рис. 1. Юглон (5-гідрокси-1,4-нафтохінон)

методом ВЕРХ [5–8,13–15]. Розробку методики визначення проводили на аналітичному хроматографі Varian ProStar (США) у наступній комплектації: градієнтна система високого тиску ProStar 210 (s/n 03376, 03366); спектрофотометричний діодно-матричний детектор ProStar 330 (s/n 01286); авто-сampler ProStar 400 з об'ємом дозуючої петлі 20 мкл (s/n 40012); термостат для колонок ProStar 500 (s/n 00399) з використанням колонки Waters XBridge™ C18 3.5μm, 150•4.6, (s/n 0152320201) (колонка з нержавіючої сталі, заповнена октадецилсилільним силікагелем, довжина 150 мм, діаметр 4,6 мм, розмір часток 3,5 мкм), з предколоною. Спектри поглинання отримані на спектрофотометрі Specord-200 (Analytik Jena, Німеччина) у кюветах з товщиною шару 10 мм.

У роботі використовували наступні розчинники та реактиви: ацетонітрил «gradient grade» (Sigma-Aldrich), метанол «gradient grade» (Sigma-Aldrich), кислоту трифтороцтову (Fluka), воду для хроматографії (Millipore Direct-Q5).

Стандартні зразки, що було використано: 5-гідрокси-1,4-нафтохінон (Sigma-Aldrich, H47003-1G, Lot#STBC8900V).

Результати та їх обговорення. Для екстрагування використовували завчасно промиті водою нестиглі плоди ГВ з перикарпом, які подрібнювали до однорідної маси. Густий водний і водно-спиртові екстракти з незрілих плодів ГВ готували наступним чином: подрібнені плоди поміщали в мірний посуд, додавали воду очищену або спирт етиловий 30, 70 чи 95 % у співвідношенні 1:1 та настоювали за температури 20 °C впродовж 7 діб у захищеному від світла місці, після чого піддавали ультразвуковій екстракції протягом 30 хв за температури 20 °C. Отримані екстракти відфільтровували. Фільтрати концентрували у вакуум-випарному апараті за температури 55–60 °C і тиску 80–87 кПа до густої консистенції. Отримані кінцеві продукти – густі маси темно-коричневого кольору та однорідного складу, зі специфічним запахом нафтохінонів, на смак солодкуваті, є розчинними в гідрофільних розчинниках і спиртах.

Наступним етапом стало визначення вмісту юглону в екстрактах за допомогою ВЕРХ, оскільки відповідно до джерел літератури більшість авторів досліджують уміст цієї речовини у ЛРС саме методом рідинної хроматографії з спектрофотометричним детектуванням [5–8, 13–15].

Розпочали дослідження з приготування випробовуваних розчинів, розчинів стандартного зразка та розробки методики визначення вмісту юглону.

Приготування розчинів стандартного зразка проводили наступним чином.

Юглон, ~1 мг/мл (RS_1407_01). 24,9 мг 5-гідрокси-1,4-нафтохінону поміщали в мірну колбу місткістю 25,0 мл, додавали 10 мл суміші метанол – ацетонітрил (1:1) (субстанція не розчинилася в 5 мл метанолу), витримували до повного розчинення в ультразвуковій бані та доводили об'єм тим самим розчинником до позначки.

Юглон, ~0,1 мг/мл в ацетонітрилі (RS_1407_02). 1,0 мл розчину RS_1407_01 поміщали в мірну колбу місткістю 10 мл та доводили об'єм до позначки ацетонітрилом.

Юглон, ~0,1 мг/мл в підкисленому трифтороцтовою кислотою ацетонітрилі (RS_1407_03). 1,0 мл розчину RS_1407_01 поміщали в мірну колбу місткістю 10 мл та доводили об'єм до позначки сумішню ацетонітрил – трифтороцтова кислота (1000:1).

Юглон, ~0,01 мг/мл в ацетонітрилі (RS_1407_08). 1,0 мл розчину RS_1407_02 поміщали в мірну колбу місткістю 10 мл і доводили об'єм до позначки ацетонітрилом.

Юглон, ~0,01 мг/мл в підкисленому трифтороцтовою кислотою ацетонітрилі (RS_1407_09). 1,0 мл розчину RS_1407_03 поміщали в мірну колбу місткістю 10 мл та доводили об'єм до позначки сумішню ацетонітрил – трифтороцтова кислота (1000:1).

Концентрація юглону в стандартному розчині (0,01 мг/мл, або 0,001%) еквівалентна концентрації, яку вивчаємо в досліджуваних екстрактах (з урахуванням пробопідготовки це 0,05 % юглону). З урахуванням співвідношення сировина – екстрагент і даних літератури щодо вмісту юглону в сировині

в разі повного екстрагування концентрація його в екстрактах може складати 0,006–0,20 %.

Приготування випробовуваних розчинів досліджуваних екстрактів. З досліджуваних екстрактів (отримували з використанням співвідношення ЛРС ГВ – екстрагент (1:1) і різних екстрагентів) приготовано випробовувані розчини. По 1,0 мл кожного з екстрактів поміщали в мірні колби місткістю 50 мл і доводили об'єм до позначки ацетонітрилом. Отримані розчини фільтрували через мембранні фільтри з діаметром пор 0,45 мкм. Випробовувані розчини для визначення юглону наведено в таблиці 1.

Для визначення придатної для детектування довжини хвилі за допомогою спектрофотометричного детектора були отримані спектри поглинання юглону в ультрафіолетовій і видимій ділянках спектра. Використовували розчини RS_1407_08 та RS_1407_09. Отримані спектри наведено на рисунках 2 і 3. Спектр в ацетонітрилі, що підкислений трифтороцтовою кислотою, отримали тому, що хроматографічні дослідження планували проводити в кислому середовищі. Максимуми поглинання для юглону в ацетонітрилі: 208,9 нм, 249,3 нм,

420,0 нм. У підкисленому ацетонітрилі внаслідок несуттєвого гіпсохромного зсуву максимуми становлять 208,9 нм, 247,6 нм, 420,0 нм.

Першим етапом розробки методики визначення юглону в досліджуваних екстрактах був підбір умов хроматографування, які наведено в таблиці 2. Як рухомі фази використовували суміші вода – ацетонітрил – трифтороцтова кислота (200 : 800 : 1, о/о/о, рухома фаза А) та ацетонітрил – трифтороцтова кислота (1000 : 1, о/о, рухома фаза Б). Визначення юглону проводили за співвідношення рухомих фаз А і Б (80 : 20). Програму градієнта наведено в таблиці 3. Градієнт у кінці хроматографування використовували з урахуванням можливої присутності в матриці компонентів, що не елюювалися би рухомою фазою з малим вмістом органічного компонента. Фрагмент хроматограми стандартного розчину наведено на рисунку 4.

Уміст юглону в екстрактах, у відсотках, визначали за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot 50 \cdot 100}{S_0 \cdot 25 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 1000},$$

де S_0 – площа піка юглону з розчину стандарту;

Таблиця 1

Випробовувані розчини для визначення юглону методом ВЕРХ

Екстрагент вихідного витягу	Отриманий розчин	Зовнішній вигляд отриманого розчину	Колір розчину після фільтрування
Вода	RS_1407_04	Мутний	Безбарвний
30 % етанол	RS_1407_05	Опалесцюючий	Безбарвний
70 % етанол	RS_1407_06	Мутний (мутніший за ts_1407_04)	Безбарвний
96 % етанол	RS_1407_07	Прозорий	Жовтуватий

Таблиця 2

Умови хроматографування, що використовувалися для визначення юглону в досліджуваних екстрактах

Колонка	Waters XBridge™ C18 3.5μm, 150 • 4,6
Температура колонки	25 °C
Рухома фаза А	H ₂ O – MeCN – CF ₃ COOH (200:800:1, v/v/v)
Рухома фаза В	MeCN – CF ₃ COOH (1000:1, v/v)
Швидкість рухомої фази	1,0 мл/хв
Детектор	Спектрофотометричний
Довжина хвилі детектування	248 нм
Об'єм проби	20 мкл

**Програма градієнта хроматографування, яку використовували
для визначення юглону в досліджуваних екстрактах**

Час, хв	Рухома фаза А, %	Рухома фаза Б, %
0–20	80	20
20→21	80→10	20→90
21–26	10	90
26→27	10→80	90→20
27–30	80	20

S_1 – площа піка юглону з випробовуваного розчину;

m_0 – наважка стандартної речовини, мг;

P – уміст речовини в стандарті, %.

Теоретична межа визначення, яка розрахована з хроматограми стандартного розчину (з використанням співвідношення сигнал-шум (3:1) та в разі збереження лінійності інтенсивності сигналу детектора від концентрації в діапазоні 0,1–10,0 мкг/мл), складатиме менше 0,1 мкг/мл, що відповідає вмісту юглону в досліджуваних екстрактах (з урахуванням етапів пробопідготовки) в 0,0005% (5 ppm). Межа кількісного визначення складатиме менше ніж 0,3 мкг/мл.

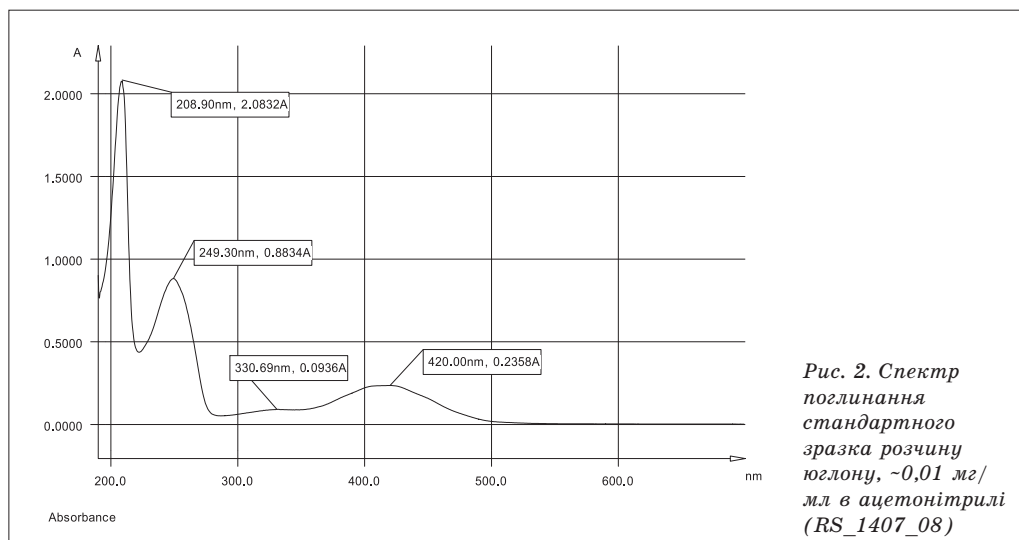
Фрагменти отриманих хроматограм випробовуваних розчинів наведено на рисунках 5–8. Як видно з хроматограм, у випробовуваних розчинах, отриманих з екстрактів, де як екстрагент використано воду, 30 та 70 % етанол, пік юглону не зареєстровано. Таким чином, уміст юглону у відповід-

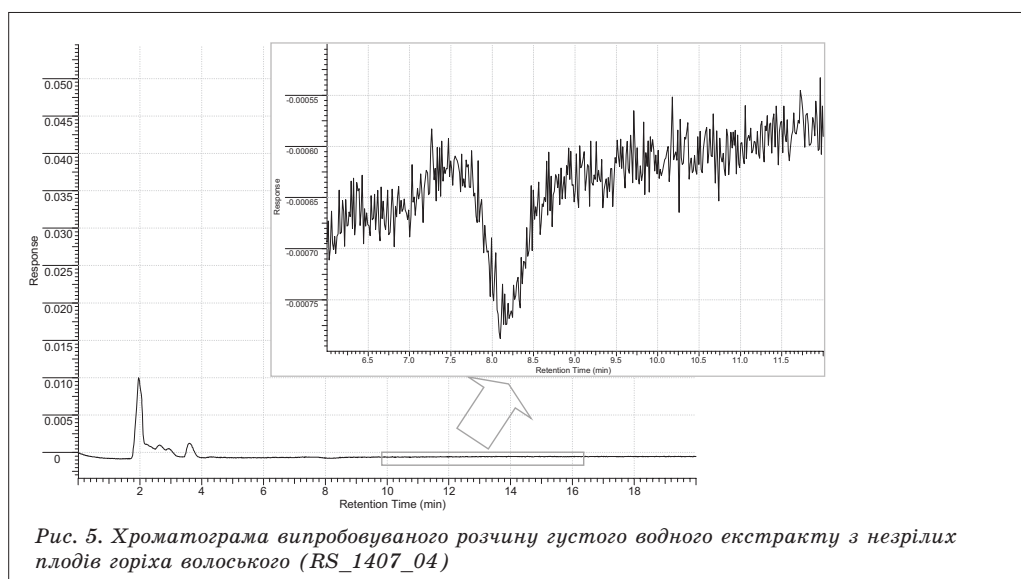
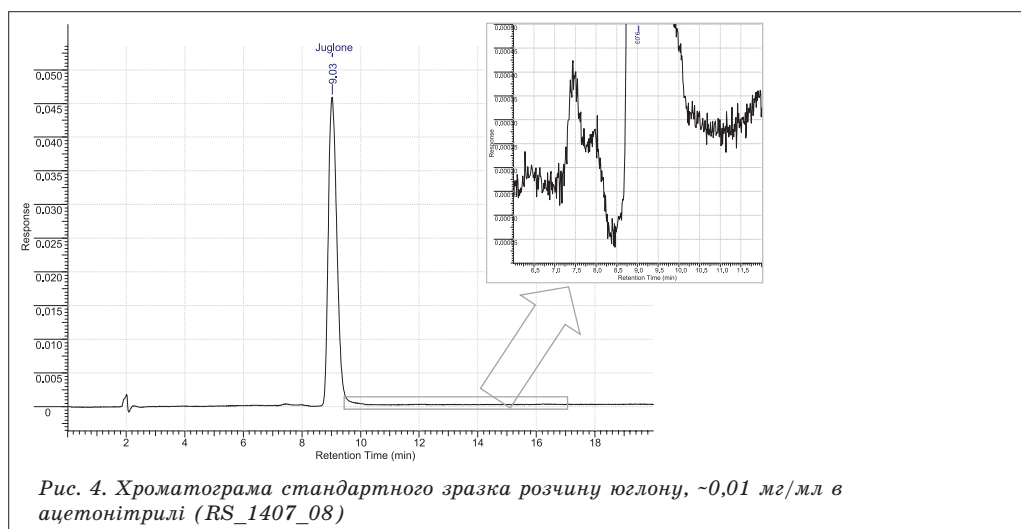
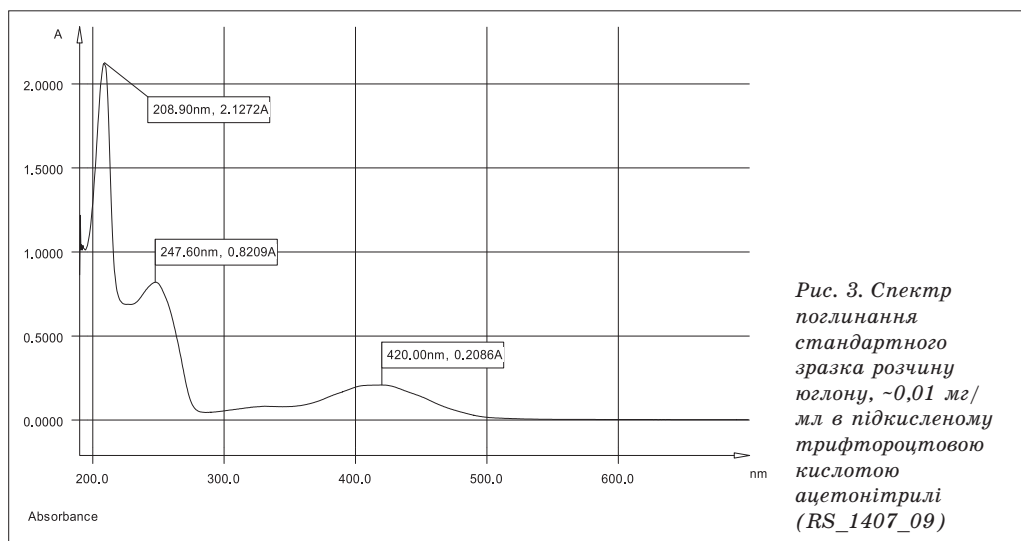
них екстрактах менший ніж 5 ppm. У випробовуваному розчині, отриманому з екстракту, де як екстрагент використано 96 % етанол, присутній пік малої інтенсивності (майже на межі визначення), що може належати юглону. У перерахунку на 1 мкг/г щодо ЛРС вміст юглону складає 1,09 мкг/г. Такий результат можна пояснити збільшенням здатності екстрагування поліфенольних сполук спиртом етиловим максимальної концентрації (96 %) порівняно з водою та водно-спиртовими розчинами (30 і 70 %).

Висновки

Було отримано густі водний і водно-спиртові (концентрація екстрагенту – спирту етилового 30, 70 і 96 %) екстракти шляхом комплексної переробки незрілих плодів молочно-воскової стиглості ГВ.

Визначення юглону в густих екстрактах з незрілих плодів ГВ проводили методом ВЕРХ. Розробку методики





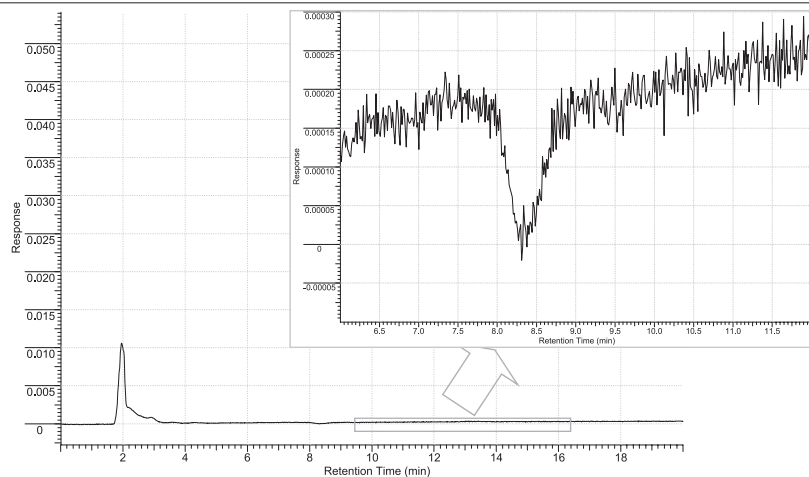


Рис. 6. Хроматограма випробовуваного розчину густого водно-спиртового 30 % екстракту з незрілих плодів горіха волоського (RS_1407_05)

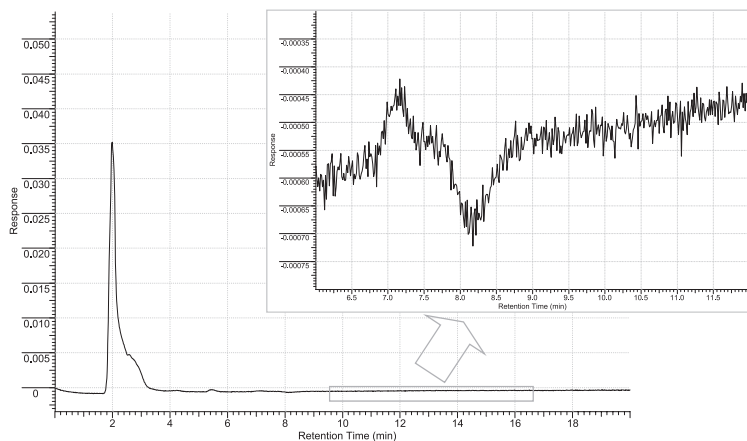


Рис. 7. Хроматограма випробовуваного розчину густого водно-спиртового 70 % екстракту з незрілих плодів горіха волоського (RS_1407_06)

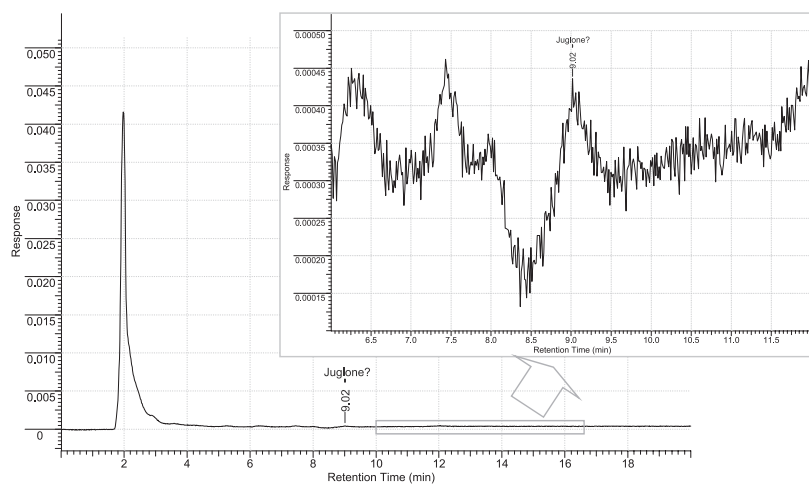


Рис. 8. Хроматограма випробовуваного розчину густого водно-спиртового 96 % екстракту з незрілих плодів горіха волоського (RS_1407_07)

визначення проводили на аналітичному хроматографі Varian ProStar. За результатами дослідження запропоновано ідентифікаційний маркер з нафтохінонів – юглон, що міститься в зеленій шкірці та плодах, листі, коренях, корі різних видів рослин родини горіхових (*Juglandaceae*). За допомогою ВЕРХ в екстрактах, де як екстрагент використано воду, 30 і 70 % спирт

етиловий, юглону виявлено не було. В екстракті, де як екстрагент використано 96 % етанол, уміст юглону становить близько 1 мкг/г. Такий результат можна пояснити збільшенням здатності екстрагування поліфенольних сполук спиртом етиловим максимальної концентрації (96 %) порівняно з водою та водно-спиртовими розчинами (30 та 70 %).

1. Ковальов В. М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В. М. Ковальов, О. І. Павлій, Т. І. Ісакова. – Харків : Прапор, 2000. – 703 с.
2. Солодовниченко Н. М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати / Н. М. Солодовниченко, М. С. Журавльов, В. М. Ковальов. – Харків : Золоті сторінки, 2001. – 408 с.
3. Tree Nuts. (Walnut polyphenols: structures and functions); Ed. by Toshiyuki Fukuda. / Tree Nuts: Composition, Phytochemicals, and Health effects / Ed. by Cesarettin Alasalvar and Fereidoon Shahidi // Nutraceuical Scence and Technology / Ed. by Fereidoon Shahidi. – Boca Raton/ London/ New York : CRC Press Taylor & Francis Grup, 2009. – 307 p.
4. Подходы к оценке эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в современной фармацевтической практике / К. С. Давыдова, И. Е. Шохин, Г. В. Раменская, В. Г. Кулес // Вісник фармації. – 2010. – № 3 (63). – С. 66–68.
5. Phenolic profile in the quality control of walnut (*Juglans regia* L.) leaves / J. S. Amaral, R. M. Seabra, P. B. Andrade [et al.] // Food Chemistry. – 2004. – V. 88. – P. 373–379.
6. Juglone content in leaf and green husk of five walnut (*Juglans regia* L.) cultivars / S. Cosmulescu, I. Trandafir, G. Achim [et al.] // Not Bot Hort Agrobot Cluj. – 2011. – V. 39, Is. 1. – P. 237–240.
7. Cosmulescu S. Variation of phenols content in walnut (*Juglans regia* L.) / S. Cosmulescu, I. Trandafir // South west J Horti Biol Environ. – 2011. – V. 2, Is. 1. – P. 25–33.
8. Nour V. HPLC Determination of Phenolic Acids, Flavonoids and Juglone in Walnut Leaves / V. Nour, I. Trandafir, S. Cosmulescu // Journal of Chromatographic Science. – 2012. – P. 1–8.
9. Залигіна Є. В. Скринінгове дослідження протівивразкової активності густих екстрактів незрілих плодів горіха волоського / Є. В. Залигіна, О. А. Подплетня // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – № 6.
10. Залигіна Є. В. Експериментальне дослідження впливу густого екстракту з незрілих плодів горіха волоського на функціональні показники роботи шлунково-кишкового тракту / Є. В. Залигіна, О. А. Подплетня // Збірник матеріалів VIII Національного з'їзду фармацевтів України 13–16 вересня 2016 р. – Харків, 2016. – С. 45.
11. Zalygina E. V. Antimicrobial activity of thick aqueous-alcoholic extract of unripe walnut fruits / E. V. Zalygina, I. P. Koshova, E. A. Podpletnyaya // East European Scientific. – 2017. – № 1.
12. Залигіна Є. В. Дослідження гострої токсичності та протизапальної дії екстракту густого водно-спиртового з незрілих плодів горіха волоського / Є. В. Залигіна, О. А. Подплетня, В. Ю. Слесарчук // Український біофармацевтичний журнал. – 2017. – № 2 (49).
13. Simultaneous determination of 1,4-naphthoquinone, lawsone, juglone and plumbagin by liquid chromatography with UV detection / P. Babula, R. Mikelova, D. Potěšil [et al.] // Biomed. Papers. – 2005. – V. 149 (Sup. 1). – P. 26–30.
14. Mohammad Reza H. Determination of Juglone (5-hydroxy 1,4-naphthoquinone) in *Pterocarya fraxinifolia* by RP-HPLC / H. Mohammad Reza, K. Kamyar // Iran. J. Chem. Chem. Eng. – 2006. – V. 25, Is. 4. – P. 73–76.
15. Gevrenova R. Determination of natural colorants in plant extracts by high-performance liquid chromatography / R. Gevrenova // J. Serb. Chem. Soc. – 2010. – V. 75, Is. 7. – P. 903–915.

Є. В. Залигіна, О. А. Подплетня, В. Ю. Слесарчук, К. В. Соколова
Отримання густих екстрактів з незрілих плодів горіха волоського
та дослідження кількісного вмісту юглону в їхньому складі

Мета дослідження – отримати густий водний і водно-спиртові екстракти з незрілих плодів горіха волоського, розробити методику визначення юглону, дослідити його кількісний уміст у складі цих екстрактів.

Екстракти були одержані шляхом комплексної переробки незрілих плодів молочно-воскової стиглості горіха волоського. Розробку методики визначення, дослідження вмісту юглону в складі екстрактів проводили з використанням ВЕРХ.

За допомогою методу ВЕРХ у густих екстрактах з незрілих плодів горіха волоського, де як екстрагент використано воду, 30 і 70 % спирт етиловий, юглону виявлено не було. У густому екстракті

з незрілих плодів горіха волоського, де як екстрагент використано 96 % етанол, уміст юглону становить близько 1 мкг/г.

Таким чином, було виготовлено густі екстракти з незрілих плодів горіха волоського з використанням різних екстрагентів, розроблено методику визначення юглону з використанням ВЕРХ і визначено кількісний уміст цієї речовини в складі досліджуваних екстрактів.

Ключові слова: екстракти густі водно-спиртові з незрілих плодів горіха волоського, юглон, біологічно-активні речовини.

Е. В. Залыгина, Е. А. Подплетня, В. Ю. Слесарчук, Е. В. Соколова
Получение густых экстрактов из незрелых плодов ореха грецкого
и исследование количественного содержания юглона в их составе

Цель исследования – получить густые водный и водно-спиртовые экстракты из незрелых плодов ореха грецкого, разработать методику определения юглона, исследовать его количественное содержание в составе этих экстрактов.

Экстракты были получены путем комплексной переработки незрелых плодов молочно-восковой спелости ореха грецкого. Разработку методики определения и исследование содержания юглона в составе экстрактов проводили с использованием ВЭЖХ.

С помощью метода ВЭЖХ в густых экстрактах из незрелых плодов ореха грецкого, где в качестве экстрагента использовали воду, 30 и 70% спирт этиловый, юглон обнаружен не был. В густом экстракте из незрелых плодов ореха грецкого, где как экстрагент использован 96 % этанол, содержание юглона составляет около 1 мкг/г.

Таким образом, были изготовлены густые экстракты из незрелых плодов ореха грецкого с использованием различных экстрагентов, с помощью разработанной методики ВЭЖХ определено количественное содержание юглона в исследуемых экстрактах.

Ключевые слова: экстракты густые водно-спиртовые из незрелых плодов ореха грецкого, юглон, биологически активные вещества

I. V. Zalygina, H. A. Podpletnya, V. U. Slesarchuk, K. V. Sokolova
Obtaining of thick extracts from immature walnut fruit and researching the quantitative content of Yuglon in their compositions

The aim of study – to obtain thick aqueous and hydroalcoholic extracts from immature walnut fruit, to develop a technique for determining yuglon, to study its quantitative content in these extracts.

Extracts were obtained by means of complex processing of immature fruits of milk-wax ripeness of walnut. The development of the procedure for determining, and studying the content of juglon in the extracts were carried out by HPLC.

Using the HPLC method, it was found that in thick extracts of immature walnut fruit, where water 30 and 70 % ethyl alcohol were used as the extractants, no Yuglon was detected. In thick extract of immature walnut fruit, where 96 % ethanol is used as an extractant, the content of juglon is about 1 µg/g.

Thus, the thick extracts from unripe walnut fruit were obtained using different extractants, a technique for yuglon determining using HPLC was developed and quantitative content of this substance was determined in the extracts under study.

Key words: thick water-alcohol extracts from unripe walnut fruit, juglon, biologically active substances

Надійшла: 15 квітня 2018 р.

Контактна особа: Залігіна Євгенія Володимирівна, викладач, здобувач, кафедра загальної та клінічної фармації, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», буд. 9, вул. Володимира Вернадського, м. Дніпро. 49044. Тел.: + 38 0 56 713 52 57, 713-52-37. Електронна пошта: avis.rara@hotmail.com

Н. В. Шаповалова, М. І. Тарнавська, К. І. Сметаніна

Перспективи використання засобів рослинного походження для профілактики та лікування ожиріння

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: ожиріння, профілактика, лікування, лікарський засіб рослинного походження

Проблематикою сьогодення є ожиріння. Ожиріння може бути генетично успадкованим, як наслідок надбаного протягом життя хронічного захворювання, обумовлене негативним впливом ліків та як результат неправильного харчування.

За даними ВООЗ від надмірної ваги страждають близько 40 % населення США, на другому місці – європейські країни, 28 %, зокрема, у Великій Британії, а в колишніх країнах СНГ близько 30 %. Лідерами за кількістю населення з надмірною вагою є Австралія й Океанія – 30–50%, в Україні цей показник становить близько 20 % [1, 2]. Сьогодні ожиріння займає лідируючі позиції поряд із захворюваннями серцево-судинного, онкологічного профілю, психічними розладами, інфекційними патологіями у загальній картині смертності й інвалідизації працездатного населення практично по всьому світу.

Загальновідомо, що успіх терапевтичного процесу залежить не лише від здоров'я пацієнта, проведеної профілактики, якості ліків, комплаєнсу між лікарем і пацієнтом, але й від форми та способу введення препаратів, від індивідуальних особливостей організму хворого. Це вимагає аналізу препаратів та ретельного підбору тактики ведення хворого.

Сучасні методики профілактики, лікування ожиріння різних форм і стадій, аналіз показників якості препаратів, які використовуються за Протоколами та дозвільною документацією, аспекти стандартизації та сертифікації лікарських засобів (ЛЗ), у тому числі

рослинного походження, які використовуються для лікування ожиріння, всебічно розглядаються в наукових дослідженнях і публікаціях А. Безуглого, П. Боднара, Н. Ветютневої, М. Власенка, Л. Журавльової, В. Кисличенко, А. Коваленка, І. Козяріна, В. Передерія, В. Чернишова та ін. [3–12].

Питання профілактики та лікування ожиріння висвітлюються в масштабних дослідженнях як в Україні, так і за кордоном і мають відображення в базах доказової медицини: Cochrane Library (бібліотека Кокранівської співпраці), Natural Medicines Comprehensive Database (комплексна база даних по натуральних ЛЗ), Evidence Based Medicine (електронна база даних ЕВМ, Великобританія), Dynamic Medical Information Systems (електронна база даних DynaMed, США) [13] тощо.

Сучасні фармакологічні препарати для лікування ожиріння за АТХ-класифікацією належать до груп А08АА (препарати центральної дії), А08АВ (периферичної дії), А08АХ (інші) [14]. Існує чимало інших груп, але вони виступають як засоби допоміжної або підтримуючої терапії. Практично всі ЛЗ є рецептурного обігу, мають низку ускладнень, побічних дій, вимагають постійного нагляду з боку лікаря. Альтернативою їм можуть бути засоби рослинного походження.

Нами був проведений аналіз ринку фітозасобів з метою дослідження наявних лікарських форм і типів ЛЗ для профілактики й лікування ожиріння.

Ожиріння – це відкладення жиру в організмі в кількості, що перевищує його норму в здорових осіб. До ожиріння як окремої нозологічної одиниці відносять усі випадки, за яких надлишкове відкладення жиру є не наслідком

якогось захворювання (наприклад, гіпотиреоз), а основним патологічним порушенням з первинним ураженням будь-якого органу або системи органів. З позицій сучасної медичної науки ожиріння – хронічне поліетіологічне захворювання, пов'язане з генетичними та неврологічними факторами, зміною функцій ендокринної системи, стилем життя та харчуванням пацієнта [15].

Відомо, що його розвиток пов'язаний з низкою факторів: спадковістю, віком, статтю, порушенням нейрогормональних механізмів, ендокринними, соціально-економічними умовами, адинамією, зловживанням алкоголем, неправильним харчуванням і переїданням, індивідуальним мікробіомом, швидкістю метаболізму тощо. Натепер усі фактори ризику ожиріння об'єднують у декілька груп, які можуть впливати як сукупно, так і окремо [16]. Вважають, що для розвитку ожиріння необхідне поєднання генетично успадкованих факторів з зовнішніми (провокуючими) чинниками, які доволі часто безпосередньо пов'язані з поведінкою людини. Саме виявлення та корекція таких взаємозв'язків складає суть сучасних профілактичних програм. Так, дослідження препаратів групи орлістату за вивчення безалкогольного стеатогепатиту (жирової хвороби печінки), проведене американськими вченими [17], виділяє як одну з причин ожиріння надмірне вживання алкоголю. Міжнародне дослідження IDEA (The International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity) (2006 р.) [18] з вивчення проблеми абдомінального ожиріння акцентує увагу на порушенні обміну речовин у разі серцевих патологій. У дослідженні ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) (2012 р.) розглядаються питання впливу гормональної контрацепції на збільшення маси тіла в жінок з полікістозом [19]. Окремо Р. Teixeira та співавт. вивчали вплив призначення фармакотерапії на психологічному рівні на збільшення ваги тіла [20]; М. Vamosi та співавт. [21] – вплив соціальних і психологічних факторів на розвиток ожиріння в дітей. Питання впливу провокуючих факторів розгля-

далися Е. С. Machado (2011 р.) [22] серед дорослих пацієнтів з ожирінням, під керівництвом J. Douketis (2013 р.) [23] та V. Yumuk (2015 р.) [24]. Цікавими є програми профілактики, що проводились у 2013–2017 роках у США: Designing a Strong and Healthy New York (DASH-NY), The Local Initiatives for Multi-Sector Public Health Action (Local IMPACT), Hunger Prevention and Nutrition Assistance Program (HPNAP), Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants and Children (WIC Program), Creating Healthy Schools and Communities (CHSC), Breastfeeding Friendly Practices Designation (BFPD), Obesity Prevention in Pediatric Health Care Settings (OPPHCS) та ін. [25]

Чимало патологій провокують розвиток ожиріння, а саме: пошкодження гіпоталамусу або мигдаликів головного мозку може призвести до гіпоталамічного ожиріння; причиною вторинного ожиріння внаслідок надлишкової секреції кортикостероїдів може бути синдром Іценко-Кушинга; причиною зниження швидкості обмінних процесів як результат недостатнього продукування тиреотропного гормону є гіпотиреоз; вагітність є причиною появи різних відхилень у нормальній роботі внутрішніх органів (й обмінних процесів у тому числі) у ході гормональної перебудови організму тощо. Ожиріння може розвиватись і як симптом та наслідок окремих захворювань, наприклад, серцево-судинних (внаслідок підвищеного тиску, атеросклерозу, особливо за прийому ряду препаратів групи β-блокаторів, малорухомого стилю життя, застою рідини в організмі).

Сьогодні проблематика поширеності та розвитку ожиріння набуває значущості. Ризик для здоров'я залежить від ступеня ожиріння та наявності ускладнюючих факторів, супутніх захворювань і наслідків, які спричинює ожиріння.

Розрізняють 4 ступені ожиріння (за М. Н. Єгоровим, 1964 р.): I ступінь – надмірна вага до 29 % вище нормальної; II – надлишок ваги тіла від 30–49 %; III – 50–99 %; IV ступінь – вага тіла на 100 % і > перевищує нормальні показники [26].

Для визначення нормальної ваги основним показником є співвідношення зросту та ваги тіла. Світова організація охорони здоров'я (World Health Organization) [27], Національний інститут здоров'я США (National Institutes of Health), Організація «Здорові люди 2010» (Healthy People 2010) [28], Американська академія педіатрії (American Academy of Pediatrics), Американська медична асоціація (American Medical Association), Діюча мережа з дитячого ожиріння (Childhood Obesity Action Network) [29] у Дієтичних рекомендаціях для американців (2015–2020 Dietary Guidelines for Americans) [30] і Європейські рекомендації ведення пацієнтів старшого віку з ожирінням (European Guidelines for Obesity Management in Adults) [24] використовують класифікації вагового статусу шляхом визначення індексу маси тіла (ІМТ). Цей показник був розроблений А. Кетеле (Adolphe Quetelet) й є уніфікованим показником оптимальної ваги [31, 32]: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{ріст}^2 (\text{м}^2)$.

До медичних наслідків ожиріння відносять захворювання та синдроми, які етіологічно і/або патогенетично пов'язані з ожирінням. Основний перелік асоційованих з ожирінням патологічних станів наведено в таблиці 1.

Ожиріння – це хронічне захворювання, яке потребує комплексу лікувально-профілактичних заходів корекції маси тіла різними способами та методами: починаючи від програми немедикаментозного лікування та профілактики, фармакотерапії за допомогою ЛЗ, закінчуючи пропагуванням та дотриманням здорового способу життя. Зазвичай, ожиріння потребує довгострокового, практично пожиттєвого лікування, метою якого є зниження загальної захворюваності, поліпшення якості та збільшення тривалості життя хворого [15].

Нами був проведений аналіз літературних джерел інформації, який показав, що спектр сучасних ліків щодо подолання ожиріння за АТХ-класифікацією є доволі широким (табл. 2).

Таблиця 1

Перелік захворювань і синдромів, які є наслідками ожиріння

№	Назва органів і систем	Захворювання та синдроми, які є наслідками ожиріння
1	Серцево-судинна система	Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, тромбоемболія легеневої артерії, варикозне розширення вен, передчасна смерть
2	Ендокринна система, метаболізм	Метаболічний синдром, цукровий діабет II типу або порушення толерантності до глюкози, дисліпідемія, гірсутизм, порушення менструального циклу, аменорея, безпліддя, еректильна дисфункція
3	Органи травлення	Гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба, панкреатит, жовчнокам'яна хвороба, дискинезії жовчовивідних шляхів, гастроптоз, кишковий дисбіоз, грижі
4	Органи дихання	Синдром обструктивного апное під час сну, синдром Піквіка (с. гіповентиляції), бронхіальна астма
5	Неврологія	Мозковий інсульт, ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія, парестезичний біль в області стегна
6	Онкологія	Рак ендометрію, яєчника, шийки матки, молочних залоз, передміхурової залози, товстого кишечника, жовчного міхура, підшлункової залози та печінки
7	Дерматологія	Гіперпигментація, лімфостаз, опрілість, гнійничкові ураження шкіри, карбункули
8	Опорно-руховий апарат	Гіперурикемія та подагра, остеоартроз (найчастіше колінних і стегнових суглобів), дегенеративні захворювання хребта
9	Сечостатева система	Хвороби сечового міхура, нетримання сечі, гломерулопатії, пієлонефрит, ускладнення вагітності, безпліддя
10	Психіатрія	Депресія, занижене почуття власної гідності, соціальні порушення

АТХ-класифікація лікарських засобів для лікування ожиріння

АТХ-код	Назва лікарського засобу
<i>Препарати для лікування ожиріння центральної дії (Код АТХ А08АА)</i>	
A08AA01	Фентермін
A08AA02	Сибутрамін (Фенфлурамін, Ліндакса)
A08AA03	Амфепрамон
A08AA04	Дексфенфлурамін
A08AA05	Мазиндол
A08AA06	Етиламфетамін
A08AA07	Катин
A08AA08	Клобензорекс
A08AA09	Мефенорекс
A08AA10	Сибутрамін
A08AA11	Лоркасерин
A08AA56	Ефедрин у поєднанні з ін.препаратами
A08AA62	Бупропіон і налтрексон
<i>Препарати для лікування ожиріння периферичної дії (Код АТХ А08АВ)</i>	
A08AB01	Орлістат (Алай, Ксенікал, Ксеністат, Орлікел, Орліп, Орлістат, Орсотен, Симметра)
<i>Інші препарати для лікування ожиріння (Код АТХ А08АХ)</i>	
A08AX01	Рімонабант

Було встановлено, що в Україні зареєстровані та дозволені до відпуску наступні ЛЗ: Велбутрин (Бупропіон) – р. п. UA/3844/01/01 від 2016 р., Віктоза (Ліраглутид) – р. п. UA/12124/01/01 від 2017 р., Флуоксетин – р. п. UA/8591/01/01 від 2017 р., Флуксен (Флуоксетин) – р. п. UA/1084/01/01 від 2017 р., Метформін-Тева (Метформін) – р. п. UA/12382/01/01, UA/7769/01/01, UA/7795/01/02 від 2014 р.; Метформіну гідрохлорид – р. п. UA/0907/01/01, UA/10277/01/01, UA/13459/01/01, UA/14033/01/01 від 2014 р., Метформін Сандоз (Метформін) – р. п. UA/9477/01/01(02) від 2015 р., Метформін Зентіва – р. п. UA/15295/01/01(02)(03) від 2016 р., Метформін – р. п. UA/12646/01/01(02)(03), Метформін-Астрафарм – р. п. UA/15739/01/01(02)(03), Метформін Індар – р. п. UA/15947/01/01(02) від 2017 р., Алвента (Венлафаксин) – р. п. UA/9449/01/01(02)(03), Венлафаксин-3Н – р. п. UA/13809/01/01(02), Венлафаксину гідрохлорид – р. п. UA/13446/01/01, Віпакс XR – р. п. UA/13444/01/01(02) від 2014 р., Венлаксор (Венлафаксин) –

р. п. UA/4406/01/01(02) від 2015 р., Венлафаксин – р. п. UA/15569/01/01, Венлафаксину гідрохлорид – р. п. UA/15123/01/01), Еліфор – р. п. UA/14972/01/01(02) від 2016 р., Велаксин – р. п. UA/3580/02/01(02)(03) від 2017 р., Венлафаксину гідрохлорид – р. п. UA/16613/01/01 від 2018 р.

Окрім того, з метою усунення зайвої ваги можуть використовуватись діуретики, препарати тироксину, проносні та ін.

Більшість фармакологічних препаратів для профілактики та лікування різних стадій ожиріння проявляють ефект толерантності та можливий розвиток залежності від них, мають великий спектр протипоказань, обмежень до використання, тому вони використовуються строго за призначенням і наглядом лікаря. Так, більшість препаратів для схуднення короточасної дії проявляють низку побічних ефектів: збільшення частоти серцевих скорочень, підвищення артеріального тиску (АТ), потовиділення, закреп, безсоння, надмірна спрага, запаморочення, сонливість, закладений ніс, головні болі, тривога, сухість у роті.

Основними протипоказами є: діабет, високий АТ, хвороби серця, епілесія, захворювання нирок, глаукома, алкогольна або наркотична залежність, гіпертиреоз, депресія, інші психічні захворювання, головні болі, мігрень, необхідність у хірургічному втручанні під загальним наркозом, вагітність (або планування дитини), годування груддю.

Альтернативою сучасним фармакологічним препаратам є загальновизнана фітотерапія та нутриціологія. На жаль, в Україні ставлення до фітотерапії як засобу терапії є різнобічним, переважно з скептичним спрямуванням. Водночас за аналізом світових інформаційних джерел доступу та за даними доказової медицини встановлено, що рослинні ліки широко використовуються в практиці медичних кіл Європи, Америки та ін. країн світу та доволі часто стають основною методикою за вибору тактики ведення хворого.

Так, Yanfei Liu та ін. [33] був проведений огляд експериментальних досліджень та даних доказової медицини, що мали місце протягом останнього десятиліття, з акцентуванням уваги на можливих наслідках, обмеженнях щодо використання та механізмах дії рослинних засобів за ожиріння. Цікаві дані про місце, значення фітотерапії в лікуванні та профілактиці ожиріння, ефективність даного методу висвітлені в наукових публікаціях Moloud Payab та співавт. [35], Luciano Mamede de Freitas and Eduardo B. de Almeida [36, 40], C. V. Chandrasekaran та співавт. [37], Mahnaz Kazemipoor та співавт. [38], Susan Arentz та співавт. [39] й ін.

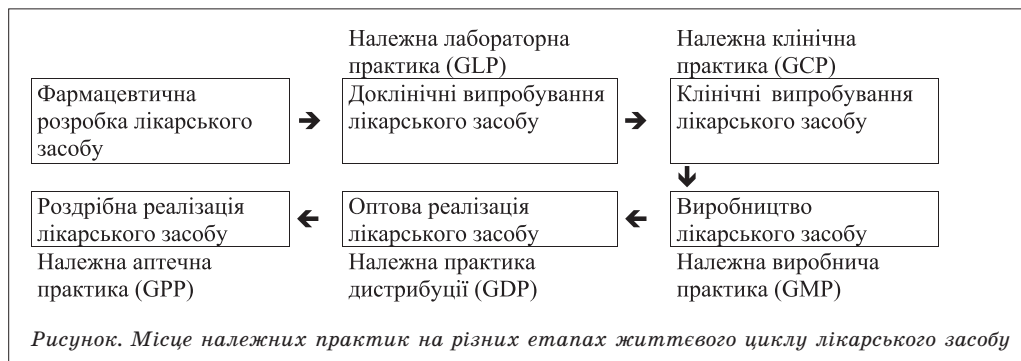
Усі ліки рослинного походження мають відповідати вимогам щодо якості, безпечності, не токсичності та ефектив-

ності: про це йдеться в багатьох наукових публікаціях [33–40]. На всіх етапах створення рослинних препаратів забезпечується їхня якість шляхом дотримання вимог відповідної нормативної документації та технологічного регламенту. Сировина контролюється відповідно до вимог Державної Фармакопеї України. Система забезпечення якості, безпеки, ефективності та інформації щодо стандартизованих ЛЗ має бути гармонізована з підходами та вимогами різних країн у відповідності до Європейської Фармакопеї та Монографії ВООЗ [5].

Зокрема, блок документів, необхідний для стандартизації та сертифікації фармацевтичного виробництва, представлений директивами, що встановлюють GxP – практики (рисунок) [41].

На сучасному ринку України на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) наявний достатньо великий асортимент засобів вітчизняних виробників, а саме: ПАТ «Ліктрави», Науково-виробничий центр натуральних продуктів, ТзОВ Фірма «Даніка», ТзОВ «Ключі здоров'я» тощо (близько 30 вітчизняних виробників продукції), які відповідають вимогам європейської стандартизації та сертифікації.

Закордонні препарати представлені переважно маркетинговою сіткою: «Coral Club» («Кораловий Клуб», Росія), «Royal Body Care» (США), «Sunrider Manufacturing» (США), «New Spirit Naturals» (США), «Альтера Холдинг» (Росія), «Archon Vitamin Corporation» (Росія-США), «Vitaline», «<http://www.ortho.ru/vendors/vitalayn-vest-layn.html>», «Natures Sunshine Products» («NSP», США), «Neways» (США), «Рецепты здоровья» (Росія), «Garden State Nutritionals» (США), «Fohow Gaoqian»,



«Fohow Health Products Co. Ltd» (Китай), «World Wide Nutraceutical» (США), «Евалар» (Росія), БАТ «Tomil Product» (Болгарія), «Orient Secrets Ltd» (Ізраїль), «ЛЕРОС с.р.о.» (Чеська Республіка) та ін. Згідно зі світовими вимогами щодо якості, стандартизації та сертифікації, у статуті кожної такої фірми прописано, що препарати маркетингової мережі не можуть реалізовуватись через аптечну сітку, а лише шляхом дистрибуції.

На жаль, чистих «рослинних» ліків або чітко виділеної ЛРС для лікування та профілактики ожиріння на фармацевтичному ринку України немає. Препарати представлені дієтичними добавками, чаями для схуднення тощо.

Аналіз рецептури показав, що складовими таких препаратів є екстракти та сировина понад 100 видів лікарських рослин (ЛР). Активно застосовують: екстракт плодів, насіння, листків або листя різних видів крушини, екстракт плодів гарцинії камбоджійської, екстракт зеленого чаю, фукус пухирчастий (бура водорість), різні види грибів;

плоди глоду, корені солодки, спіруліну, насіння фенхелю. Частина такої ЛРС є неофіційною. До складу рослинних комплексів входять: хітозан, вітаміни або їхні комплекси (С, Е, В₁, В₂, В₆, Р, β-каротин), макро- та мікроелементи (хром, цинк, селен, мідь), лецитин, різні амінокислоти та ін.

Аналіз ринку фітозасобів є необхідним кроком до опрацювання складу нових ефективних та недорогих лікарських рослинних форм, наприклад, у вигляді зборів (фіточайв), які мають мінімум побічної дії та виражений фармакологічний ефект, що дозволить впровадити їх до схем комплексного лікування надмірної ваги тіла й загального оздоровлення організму.

Висновок

Проведено комплексний аналіз вітчизняного ринку ЛЗ для профілактики та лікування ожиріння, вивчено їхній асортимент, проаналізовано склад, фармакологічні властивості, визначено перспективи застосування препаратів рослинного походження.

1. Report: Obesity rates by country – 2017 // [Електронний ресурс].- URL: <https://renewbariatrics.com/obesity-rank-by-countries/>
2. Obesity statistics: Global // [Електронний ресурс].- URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/319902.php>
3. Безуглий А. Комплексні методи лікування целюліту з використанням апаратної фізіотерапії / А. Безуглий // Kosmetik International. – 2005. – № 6. – С. 16.
4. Ендокринологія: підручник для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / [П. М. Боднар, Г. П. Михальчишин, Ю. І. Комісаренко та ін.]; за ред. П. М. Боднара; Нац. акад. мед. наук України. – 4-те вид., оновлене та допов. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 500 с.
5. Сучасна концепція забезпечення якості лікарських засобів: колективна монографія / за наук. ред. Н. О. Ветютневої. – Вінниця : ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018. – 400 с.; С. 303–399.
6. Власенко М. В. Цукровий діабет і ожиріння – епідемія XXI століття: сучасний підхід до проблеми / М. В. Власенко, І. В. Семенюк, Г. Г. Слободянюк // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 2. – С. 50–55.
7. Журавлева Л. В. Ожирение как мультидисциплинарная проблема – клиника, диагностика, лечение / Л. В. Журавлева, Т. А. Рогачева // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2017. – № 2. – С. 31–36.
8. Системная фитотерапия: учебное пособие / В. С. Кисличенко, И. А. Журавель, А. В. Зайченко [и др.]. – Харьков : Изд-во НФаУ, Золотые страницы, 2008. – 256 с.
9. Каминский А. Медикаментозная терапия ожирения / А. Каминский, А. Коваленко // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 1 (6). – [Електронний ресурс]. – URL: <https://rpht.com.ua/ru-issue-article-75>
10. Козярін І. П. Надлишкова маса тіла – соціальна проблема XXI століття / І. П. Козярін // Гігієна населених місць. – 2012. – № 59. – С. 366–372.
11. Передерій В. Г. Основи внутрішньої медицини / В. Г. Передерій, С. М. Ткач, Т. 2. – Вінниця : «Нова Книга», 2009. – С. 751–779.
12. Чернишов В. А. Лікування ожиріння в похилому віці / В. А. Чернишов, І. І. Єрмакович // Медікс-Антиджинг. – 2008. – № 2 (02). – С. 31–35.
13. Сметаніна К. І. Фармацевтична профілактика серцево-судинних захворювань: метод. реком. / К. І. Сметаніна. – Львів, 2011. – 50 с.
14. АТС-классификация: Справочник Компендиум // [Електронний ресурс]. – URL: <http://www.compendium.com.ua/atc>

15. Ожиріння. Фармацевтична енциклопедія // [Електронний ресурс]. – URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3111/ozhirinnya>
16. Турченко Н. М. Ожирение: современный взгляд на проблему / Н. М. Турченко, С. Ю. Турченко // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 4 (42). – С. 39–45.
17. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients / S. A. Harrison, C. Fincke, D. Helinski [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – V. 20. – P. 623–628.
18. Waist circumference and body mass index are both independently associated with cardiovascular disease: The International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) survey / S. M. Haffner, J.-P. Despres, B. Balkau [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – V. 47 (4 suppl A): 358 A. – Abstract 842-6.
19. ESHRE. 2012. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) // Human Reproduction. – 2012. – V. 27 (1). – P. 14–24.
20. A review of psychosocial pre-treatment predictors of weight control: The International Association for the Study of Obesity / P. Teixeira, S. Going, L. Sardinha, T. Lohman // Obesity Reviews. – 2005. – V. 6 (1). – P. 43–65.
21. Vamasi M. The relation between an adverse psychological and social environment in childhood and the development of adult obesity: a systematic literature review / M. Vamasi, B. Heitmann, K. Kyvik // Obes. Rev. – 2010. – V. 11 (3). – P. 177–184.
22. Machado E. C. Prevalence of weight-loss strategies and use of substances for weight-loss among adults: a population study Cad. Saúde Pública vol.28 no.8 Rio de Janeiro Aug. 2012 / E. C. Machado, M. F. da Silveira, V. M. F. da Silveira // [Електронний ресурс]. – URL: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000800003
23. McMaster Evidence Review and Synthesis Centre. Screening, Prevention and Treatment of Overweight/Obesity in Adult Populations: Report of the working group ERSC // Project Lead Investigator: Jim Douketis. – McMaster Evidence Review and Synthesis Centre: McMaster University, Hamilton Ontario, Canada. Jan. 2013.
24. European Guidelines for Obesity Management in Adults / Yumuk V., Tsigos C., Fried M. [et al.]. For the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity // Obes. Facts. – 2015. – V. 8. – P. 402–424 // [Електронний ресурс]. – URL: <https://doi.org/10.1159/000442721>
25. Obesity Prevention Programs and Activities. July 2017 // [Електронний ресурс]. – URL: <file:///F:/obesity/30.html>
26. Егоров М. Н. Ожирение / М. Н. Егоров, Л. М. Левитский. – Москва : Медицина, 1964. – 307 с.
27. BMI classification // [Електронний ресурс]. – URL: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
28. Healthy People 2010 Final review // [Електронний ресурс]. – URL: https://www.cdc.gov/nchs/data/hpdata2010/hp2010_final_review_focus_area_19.pdf
29. Primary Care and Prenatal Care // [Електронний ресурс]. – URL: <https://www.hsph.harvard.edu/obesity-prevention-source/obesity-prevention/healthcare/healthcare-obesity-prevention-recommendations-complete-list/>
30. Dietary Guidelines For Americans 2015–2020 Eighth Edition // [Електронний ресурс]. – URL: https://health.gov/dietaryguidelines/2015/resources/2015-2020_Dietary_Guidelines.pdf
31. Calculate Your Body Mass Index // [Електронний ресурс]. – URL: https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/BMI/bmicalc.htm
32. Body mass index. Wikipedia // [Електронний ресурс]. – URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Body_mass_index
33. Herbal Medicine for the Treatment of Obesity: An Overview of Scientific Evidence from 2007 to 2017 // Yanfei Liu, Mingyue Sun, Hezhi Yao [et al.] // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – Vol. 2017, Article ID 8943059, 17 p. // [Електронний ресурс]. – URL: <https://doi.org/10.1155/2017/8943059>
34. Efficacy, safety, and mechanisms of herbal medicines used in the treatment of obesity: A protocol for systematic review / M. Payab, S. Hasani-Ranjbar, A. Aletaha [et al.] // Medicine. – 2018. – Jan; 97(1): e8825 // [Електронний ресурс]. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5943094/>
35. A systematic review of anti-obesity medicinal plants - an update / Hasani-Ranjbar S., Jouyandeh Z., Abdollahi M. // J. Diabetes Metab. Disord. – 2013. – Jun 19. – V. 12 (1). – P. 28. doi: 10.1186/2251-6581-12-28 // [Електронний ресурс]. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23777875/>
36. Medicinal plants for the treatment of obesity: ethnopharmacological approach and chemical and biological studies / L. M. de Freitas Jr. and E. B. de Almeida Jr. // Am. J. Transl. Res. – 2017. – V. 9 (5). – P. 2050–2064. [Електронний ресурс]. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5446492/>
37. Review Article: Herbal Approach for Obesity Management / C. V. Chandrasekaran, M. A. Vijayalakshmi, K. Prakash [et al.] // American Journal of Plant Sciences. – 2012. – № 3. – P. 1003–1014. [Електронний ресурс]. – URL: <http://www.SciRP.org/journal/ajps>
38. Alternative Treatments for Weight Loss: Safety / Risks and Effectiveness of Anti-Obesity Medicinal Plants / M. Kazemipoor, G. A. Cordell, Md. Moklesur Rahman Sarker [et al.] // International Journal of Food Properties. – 2015. – 18:1942–1963. [Електронний ресурс]. – URL: <https://doi.org/10.1080/10942912.2014.933350>

39. Combined Lifestyle and Herbal Medicine in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Randomized Controlled Trial / S. Arentz, C. A. Smith, J. Abbott [et al.] // *Phytotherapy research*. – 2017. – V. 31. – P. 1330–1340. [Електронний ресурс].- URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ptr.5858>
40. de Freitas L. M. Medicinal plants for the treatment of obesity: ethnopharmacological approach and chemical and biological studies / L. M. de Freitas, E.B. de Almeida // *Am. J. Transl. Res.* – 2017. – V. 9 (5). – P. 2050–2064. – [Електронний ресурс]. – URL: <http://europepmc.org/articles/PMC5446492/>
41. Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів: навчальний посібник / К. І. Сметаніна. – Вінниця : Нова Книга, 2010. – 376 с.
42. Практикум з ідентифікації лікарської рослинної сировини: навч. посіб.; за ред. В. М. Ковальова, С. М. Марчишин / В. М. Ковальов, С. М. Марчишин, О. П. Хворост [та ін.]. – Тернопіль : ТДМУ, 2014. – 264 с.

Н. В. Шаповалова, М. І. Тарнавська, К. І. Сметаніна

Перспективи використання засобів рослинного походження для профілактики та лікування ожиріння

Стаття присвячена аналізу сучасного ринку препаратів, у тому числі рослинного походження, для профілактики та лікування ожиріння. Проблема ожиріння є не лише медичною, але й соціальною, оскільки це захворювання погіршує якість життя хворих, супроводжується великими фінансовими витратами, вимагає постійного нагляду з боку лікаря. Тому пошук нових ефективних недорогих ліків, що можуть бути за дією подібні до сучасних фармакологічних препаратів, є актуальним на даному етапі.

Визначено перспективи застосування за умов даної патології засобів рослинного походження. Система забезпечення їхньої якості, безпеки, ефективності та інформації про рослинні ліки має бути гармонізованою з вимогами Європейської Фармакопеї та Монографії ВООЗ, Державної Фармакопеї України шляхом дотримання відповідної нормативної документації та технічного регламенту.

Ключові слова: ожиріння, профілактика, лікування, лікарський засіб рослинного походження

Н. В. Шаповалова, М. И. Тарнавская, Е. И. Сметанина

Перспективы применения препаратов растительного происхождения для профилактики и лечения ожирения

Статья посвящена анализу современного рынка препаратов, в том числе растительного происхождения, для профилактики и лечения ожирения. Проблема ожирения является не только медицинской, но и социальной, поскольку это заболевание ухудшает качество жизни больных, сопровождается большими финансовыми затратами, требует постоянного наблюдения со стороны врача. Поэтому поиск новых эффективных недорогих лекарств, которые могут быть по действию похожи на современные фармакологические препараты, является актуальным на данном этапе.

Определены перспективы использования при данной патологии препаратов растительного происхождения. Система обеспечения их качества, безопасности, эффективности и информации о растительных лекарствах должна быть гармонизирована с требованиями Европейской Фармакопеи и Монографии ВООЗ, Государственной Фармакопеи Украины путем соблюдения соответствующей нормативной документации и технологического регламента.

Ключевые слова: ожирение, профилактика, лечение, лекарственное средство растительного происхождения

N. V. Shapovalova, M. I. Tarnavska, K. I. Smetanina

Prospects of the use of plant medicines for prevention and treatment of obesity

The article is devoted to the analysis of the modern market of medicines, including plant medicines, for the prevention and treatment of obesity. The problem of obesity is not only medical but also social, as this disease worsens the quality of life of patients, accompanied by high financial costs, requires constant supervision by the doctor. Therefore, the search for new effective low-cost drugs that may be similar to current pharmacological drugs is relevant at this stage.

Herbal preparations can be considered as an alternative to modern drugs. The system for ensuring their quality, safety, efficacy and information on herbal medicines should be harmonized with the requirements of the European Pharmacopoeia and the Monograph of the WHO, the State Pharmacopoeia of Ukraine by respecting the relevant normative documentation and technological regulations.

Key words: obesity, prophylaxis, treatment, plant medicines

Надійшла: 17 травня 2018 р.

Контактна особа: Сметаніна К. І., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедра організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, буд. 69, вул. Пекарська, м. Львів, 79010.
Тел.: + 38 0 67 742 20 87. Електронна пошта: Smetanina_k@ukr.net

Олександр Олександрович Цуркан

До 80-річчя від дня народження

14 липня виповнюється 80 років визначному діячеві в галузі фармації доктору фармацевтичних наук, професору Олександру Олександровичу Цуркану.

О. О. Цуркан у 1960 році з відзнакою закінчив Запорізький фармацевтичний інститут.

Після закінчення ВУЗу працював асистентом кафедри фармацевтичної хімії того самого інституту, майстром цеху вітамінного заводу (м. Умань, 1962–1963). У 1964 році вступив до аспірантури Ленінградського хіміко-фармацевтичного інституту на кафедру фармацевтичної хімії. Після закінчення аспірантури та успішного захисту дисертації одержав науковий ступень кандидата хімічних наук, був призначений на посаду асистента кафедри органічної та фармацевтичної хімії Рязанського медичного інституту, де пройшов усі ступені науково-педагогічного росту. У 1969–1996 роках завідував створеною кафедрою фармацевтичної хімії вказаного медінституту.

У 1981 році О. О. Цуркан захистив докторську дисертацію, присвячену синтезу біологічно активних речовин - похідних тіо- та селеносечовини, тіо- та селеносемікарбазиду, що мають специфічну протигрибкову активність.

О. О. Цурканом та його науковою школою синтезовано понад 2500 нових хімічних сполук, способи синтезу яких та їхня активність є змістом близько 50 винаходів і патентів.

Протягом своєї науково-педагогічної діяльності професор О. О. Цуркан брав участь у роботі багатьох наукових і спеціалізованих рад, роботі Центральної проблемної комісії з фармації. Видав декілька учбово-методичних посібників, які використовувалися не тільки студентами, але й слухачами факультетів підвищення кваліфікації провізорів.

Після переїзду до Києва в 1996 році О. О. Цуркан працював на посаді начальника Управління науки і техніки Держкоммедбіопрому, у 1998–2015 роках – в ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» на посаді завідувача Державної лабораторії з контролю якості лікарських засобів.



Активна наукова, педагогічна та громадська діяльність – це ті три кити, на яких виріс і тримається авторитет професора О. О. Цуркана – провідного вченого з фармацевтичної науки, відомого не тільки в Україні, але і на теренах СНД. Яскравим доказом цього є науковий доробок О. О. Цуркана, який включає понад 360 наукових праць, серед яких авторські свідоцтва, патенти, посібники, статті до Державної фармакопеї України, аналітична нормативна документація на низку лікарських засобів. Він підготував понад 30 спеціалістів вищої кваліфікації – кандидатів і докторів наук.

Останніми роками наукові інтереси професора О. О. Цуркана зосереджені на пошуку нових лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини, розробці сучасних методів ідентифікації біологічно активних речовин у рослинній сировині та її стандартизації.

Професор О. О. Цуркан довгий час працював головним редактором «Фармацевтичного журналу», керівником видавничої групи журналу «Вісник фармакології та фармації», членом редколегії інших наукових видань.

В урочистий день Вашого ювілею, приїмть, вельмишановний Олександр Олександровичу, наші сердечні побажання міцного здоров'я, щастя, благополуччя в родині та нових творчих успіхів.

Колектив ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»