

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

RESEARCH OF THE INFLUENCE OF SOME ADAMANTAN DERIVATIVES ON CEREBRAL HEMODYNAMICS OF NARCOTIZED RATS

Khodakivskiy O.A., Stepanyk G.I., Khodakivska O.L.
Vinnitsa national medical university of M.I.Pirogov

The important problem of the modern clinical medicine in the developed countries of the world, including Ukraine, is acute cerebral ischemia, especially ischemic stroke.

Despite of expansion of arsenal of cerebroprotectors due to new drugs (Mexidol, Cerebrocrast, Tiocetam, Cortexin, Semax and others), which are able to influence the different stages of development of ischemic cascade, there are no sufficient clinical experience in relation to their efficiency. Rather high number of neuroprotective facilities, efficiency of which at acute violation of cerebral circulation of blood has been proven from positions of evidential medicine.

Unfortunately all of them are produced overseas, taking into account specific gravity of ischemic stroke among reasons of general death rate, has large negative impacts on the country's budget.

The data obtained indicates the relevance of the research of chemical matters, with a cerebroprotective action, perspective for creation of more effective and safe drugs for treatment of acute cerebral ischemia.

In this matter attention is attracted to the new derivatives of adamantane, synthesized by Korotkiy U.V. in the institute of organic chemistry Ukrainian National academy of science. Presence of protective influence of the connections of this class on an ischemized brain became the foundation for the study of the mechanism of cerebroprotective actions.

Purpose. To probe the influence of some derivatives of adamantane on the state of cerebral hemodynamics in the anesthetic condition as being a possible mechanism of the cerebroprotective action.

Materials and methods. Experiments are executed on 50 nonlinear rats of both sexes mass of body 160-180 grammes, broken in 5 groups of 10 animals in each: 1 group – control animals which after determination of base-line index of volume speed of cerebral blood stream intravenously injected a 0,9% solution of NaCl (2 ml is on 1 kg of mass), 2 groups are zoons which were likewise injected with vinpocetin in a dose of 5 mg/kg, as based on [Khodakivskiy, 2009], causes the expressive enough stimulant operating on a cerebral blood stream in terms acute cerebral ischemia. Animals from 3-rd to 5-th group were intravenously injected with derivates uk-53, uk-54, uk-55 in doses 5 mg/kg.

The index of volume speed of cerebral blood stream was measured by flowmeter of Transonik Animal Research Flowmeters T-106 Segies (USA). Perivascular sensor of Transonik Flowprobe # 1RB1854, imposed on a general carotid, fixed speed of blood stream in ml/min. Efficiency of derivatives of adamantane and vinpocetine were estimated (in %) according to the dynamics of volume speed of cerebral blood stream in relation to the initial level, assumed as 100 %, and also as compared to the intact (control) group of animals.

The statistical processing of the data obtained was conducted according to the method of variation statistics with determination of t-criterion of Student ($p \leq 0,05$). Research of influence of matters on blood stream of cerebrum conducted in the conditions of propofol narcosis (60 mg/kg intraperitoneal).

Results. The conducted research concluded that intact drugged rats after having had a background introduction of solution of NaCl revealed a declining progress of index of volume speed of cerebral blood stream, which showed up already on 5th minute of research, takes place on. At the

end of experience (60th min. supervision) the level of volume speed of cerebral blood stream for control zoons reduced on the average on 35 % from an initial size.

Introduction of vinpocetine for certain increased the index of volume speed of cerebral blood stream for drugged rats. On 60-th min. of supervision the probed index was twice greater in relation to the control group ($p \leq 0,05$).

The biggest increase of index of volume speed of cerebral blood stream among the derivatives of adamantane was marked on a background UK-54 and UK-53: on 30th min of supervision: the level of cerebral blood stream had notably increased in relation to the initial level by 11 and 8 % in average accordingly.

According to the ability to stimulate a cerebral hemodynamics UK-55 yielded considerably lower results compared to other two derivatives of adamantane and vinpocetine.

Conclusions. Here by the conducted research showed that derivatives of adamantane of connection of UK-53, UK-54 and UK-55, in a dose 5 mg/kg intravenous, as well as vinpocetine in the same dose, are capable of improving the cerebral hemodynamics for rats in the conditions of anesthesia. In our opinion this property can be one of mechanisms of cerebroprotective action.

ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНІ АКТИВНОСТІ ФІТОКАРДИНУ

Авідзба Ю.Н., Залюбовська О.І., Зленко В.В.

Національний фармацевтичний університет

Фітокардин представляє собою комбінацію відомих лікарських засобів, що проявляють антигіпертензивну дію: еналаприл, індапамід, настойки кропиви собачої (пустирнику), глоду та екстракт хмелю. Дозування еналаприлу і індапаміду, що рекомендуються при прийомі однократної середньотерапевтичної дози препарату (4 мл), складають 2,5 і 0,625 мг відповідно, тобто дози в 4,0 рази нижче добових середньотерапевтичних доз відповідних монопрепаратів.

Доцільність виявлення діуретичної дії фітокардину зумовлена тим, що однією з його діючих речовин є нетіазидний діуретик – індапамід. Раніше нами було досліджено вплив фітокардину на рівень артеріального тиску у спонтанно гіпертензованих пацюків. Дослідження проводили у спонтанно гіпертензованих пацюків (SRH), масою 225-300 г, кількість тварин – 42 особи різної статі; у яких реєстрували вихідний артеріальний тиск (АТ) у хвостовій артерії неінвазивним методом за допомогою реєстратора артеріального тиску BP Recorder (“Ugo Basile”, Італія). Вихідний АТ у відібраних для експерименту пацюків складав 150-180 мм рт. ст. – це на 25-38,5% вище фізіологічних значень нормотензивних пацюків.

Було встановлено, що у дослідній групі одноразове внутрішньошлункове введення препарату у мінімальній дозі 4 мл/кг викликає через 1 годину достовірне зниження АТ на 14,6%, через 4 години зареєстровано максимальний ефект на рівні 25,7%. Протягом 22 годин рівень АТ дуже повільно підвищується, залишаючись достовірно нижче вихідної величини. Відновлення АТ відбувається через 24-28 годин після введення препарату. За виразністю та тривалістю антигіпертензивної дії доза комплексу 4 мл/кг (2,5 мг/кг еналаприлу) відповідає дозі монопрепарату еналаприлу (20 мг/кг). Отже, фітокардин у діапазоні вивчених доз через 1 годину після введення та протягом наступних 24-28 годин спостереження виявляє дозозалежний антигіпертензивний ефект; у мінімальній дозі викликає достовірне зниження артеріального тиску.

Досліди на діуретичну активність проводились на 14 щурах обох статей масою 200-250 г. В період акліматизації після перевезення з розплідника (2 тижні) і в ході експерименту тварини знаходились у віварії при 20-25⁰С, вологості не більше 50%, природному світовому режимі «день-ніч», в стандартних пластикових клітках, на стандартному харчовому раціоні. Рандомізацію тварин з розподілом по групах проводили методом випадкових чисел. До початку дослідження їх не обмежували в прийомі води і їжі, під час експерименту – позбавляли їжі і води. Фітокардин вводили внутрішньошлунково однократно в дозі 0,4 мл/кг, яка відповідає гіпотетичній середньотерапевтичній добовій дозі для людини (4 мл) з врахуванням коефіцієнта перерахунку для щурів. Через 30 хв щурів поміщали в метаболічні клітки і збирали сечу протягом 24 годин після введення препарату. Встановлено, що об'єми зібраної за 24 години сечі в дослідній і контрольних групах щурів не мають достовірних відмінностей. Отже, при однократному введенні в дозі 0,4 мл/кг нормотензивним щурам фітокардин не впливає на рівень артеріального тиску і частоту серцевих скорочень і не викликає підвищення добового діурезу. При дослідженні загальних фармакологічних ефектів встановлено, що однократне внутрішньошлункове введення препарату щурам в дозах 0,4 і 0,7 мл/кг (еквівалентні його середньотерапевтичній і вищій дозам у людини в перерахунку на щурів) надає лише властиві для рослинних компонентів дозозалежну седативну дію у щурів, знижуючи дослідницьку і рухову активність у тесті «відкрите поле».

ВПЛИВ 4-[4-ОКСО-4Н-ХІНАЗОЛІН-3-ІЛ] БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ ТА БЕМІТИЛУ НА ПОВЕДІНКУ «ГІПОКІНЕТИЧНИХ» ЩУРІВ У ТЕСТІ «ВІДКРИТЕ ПОЛЕ»

Альчук О.І., Степанюк Г.І., Шабельник К.П*., Коваленко С.І.*

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

*Запорізький державний медичний університет

В попередніх дослідженнях нами встановлено, що 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (сполука ПК-66) сприяє підвищенню фізичної активності у «гіпокінетичних» щурів, про що свідчило вірогідне збільшення тривалості плавального тесту [О.І Альчук, 2009]. Оскільки недоліком окремих актопротекторів (бромантан та ін.) є надмірний активуючий вплив на поведінку людей та тварин, як в звичайних умовах, так і після фізичного навантаження, представляло інтерес дослідити вплив сполуки ПК-66 на індивідуальну поведінку щурів в умовах 15-ти денної гіпокінезії (ГК), як екстремального фактора.

Мета: Дати порівняльну характеристику впливу курсового введення 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти та бемітилу на орієнтувально-пошукову та емоційну активність щурів за умов 15-ти денної ГК.

Матеріали і методи. Дію ПК-66 (3 мг/кг внутрішньошлунково) та бемітилу (31 мг/кг внутрішньоочеревинно) на орієнтувально-пошукову та емоційну активність щурів вивчали в умовах 15-ти денної ГК, як моделі хронічного іммобілізаційного стресу (ХІС). Обидві речовини вводили один раз на добу протягом усього терміну спостереження. Орієнтувально-пошукову та емоційну активність оцінювали у досліді „відкрите поле” за показниками горизонтальної (число квадратів, які перетнула тварина), вертикальної (число „стійок”), пошукової (число зазирань у „нірки”) активності, кількості стереотипних рухів (грумінг) та наявності актів дефекації (кількість болюсів).

Результати. Встановлено, що 15-ти денна ГК, як потужний стресовий фактор, викликала пригнічення орієнтувально-пошукових та поведінкових реакцій щурів: вірогідно зменшувалась як рухова (горизонтальні та вертикальні рухи) в середньому на 82% та 81%, так і дослідницька активності тварин на 69% відносно контрольної групи. ХІС також призводив до збільшення актів дефекацій та грумінгу в середньому у 4 рази, що може бути свідченням зростання емоційної напруги у тварин.

Курсове введення шурам на тлі хронічної гіподинамії сполуки ПК-66, подібно до бемітилу, сприяло вірогідному збільшенню числа горизонтальних та вертикальних рухів тварин відповідно на 460 та 394% і 483 та 400%, а також дослідницької діяльності тварин відповідно на 262 та 256% відносно контролю. Разом з цим, на тлі введення ПК-66, як і бемітилу мало місце вірогідне зменшення актів дефекацій та епізодів грумінгу в середньому у 3,2 та 2,4 рази відповідно, що за даними літератури [Т.В Гамма, 2006] розцінюється, як здатність зменшувати емоційну напругу.

Характеризуючи результати проведеного дослідження, можна відмітити, що поліпшення орієнтовно-дослідницької поведінки «гіпокінетичних» щурів сполукою ПК-66, як і бемітилом, вказує на наявність у них активуючої дії на стресованих гіпокінезією тварин. В той же час зменшення кількості актів дефекації та епізодів грумінгу на тлі введення обох речовин вказує на наявність у них анксиолітичного ефекту.

Проведене дослідження показало, що 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (3 мг/кг в/ш) так само, як і бемітил (31 мг/кг в/о), поєднує антистресорну дію з анксиолітичним ефектом, що узгоджується з літературними даними [Т.В Гамма, 2006, С.В Павлов, 2007].

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АДАПТОГЕННОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТІВ IRIS PSEUDOCARUS

Баглай Т.О, Мельник А.П, Хохлова Н.А., Затильникова О.О., Деркач Н.В.
Національний фармацевтичний університет

Адаптогени — фармакологічна група препаратів природного чи штучного походження, які здатні підвищувати неспецифічний опір організму до широкого спектру шкідливих впливів фізичної, хімічної і біологічної природи.

Механізм дії адаптогенів пов'язаний з відновленням втрачених параметрів організму і приєднанням нових резервів за рахунок впливу на роботу нейроендокринної, імунної і серцево – судинної системи. Вплив адаптогенів на системи організму визначається конкретною структурою і набором біологічно активних хімічних речовин, які входять до їх складу.

Так, наприклад, в рослинах-адаптогенах діючими речовинами можуть бути: полісахариди, глікозиди, флавоноїди, фенольні сполуки, есенціальні мінерали, глікопептиди.

Показаннями до застосування адаптогенів є астеничні розлади, неврозоподібні стани, порушення кровопостачання мозку; зниження працездатності у зв'язку з дією небажаних факторів, перевтома, період видужування після захворювань виснажливого характеру, депресивні стани. Адаптогени покращують стан імунітету людини. Підвищують стійкість організму до зовнішніх чинників.

До адаптогенів можуть належати синтетичні препарати (дибазол та його похідні, метилурацил, карнітин) та препарати рослинного походження.

Перевагою адаптогенів рослинного походження є відсутність токсичності, протипоказань, в той час як до препаратів синтетичного походження може виникати звикання.

Фармацевтичний ринок рослинних адаптогенів в аптеках м. Харкова представлений спиртовими екстрактами, настоянками женьшеню; елеутерококу колючого, лимоннику китайського; аралії маньчжурської, родіоли рожевої, заманихи високої, левзеї сафлоровидної. Рослинна сировина для цих лікарських засобів здебільшого імпортна.

Тому метою роботи стало експериментальне вивчення адаптогенної активності екстрактів *Iris pseudocarus*, які розроблені на кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом професора Ковальова В.М.

Експериментальні дослідження проведені на 36 білих щурах масою 180-240 г, екстракти вводили внутрішньошлунково, одноразово в емпірично обраній дозі 150 мг/кг. Ерготропний вплив екстрактів *Iris pseudocarus* оцінювали по здатності зменшувати час стомлення щурів. Експеримент проводили до введення екстрактів (вихідні дані), на 11 і 28 добу. Навантаження складало 7,5% від маси тіла щурів.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що виразний ерготропний ефект має екстракт кореневища *Iris pseudocarus*, який проявляється вірогідним збільшенням часу фізичної витривалості в порівнянні з вихідними даними на 39,5 с., 66,5 с. та з даними контрольної групи на 39,0 с. и 66,0 с., відповідно.

За допомогою методу “відкритого поля” встановлено, що екстракт кореневища Ірису проявляє стимулювальну і тонізуючу дію на нервову систему (сумарний ефект перевищений майже вдвічі).

На моделі примусового плавання щурів з вантажем доказано ерготропний вплив екстракту кореневища. Отже, субстанція *Iris pseudocarus* є перспективною для створення фітоадаптогену.

МОДЕЛЬ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ОДНОКРАТНОЙ ДОЗЫ ТОКСИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Багуля А.В., Бондарь В.С., Багуля В.А.
Национальный фармацевтический университет

В организм человека может быть каким-либо образом введено токсическое вещество массой M_0^0 . Процессы введения, выведения и распределения протекают одновременно и определяют концентрацию токсического вещества в крови и тканях в каждый момент времени и как результат действия его на рецепторы или нервные окончания, отвечающие за функционирование организма.

На первом этапе нами была использована модель системы с подсистемой или камеры с подкамерой, где камерой подразумевается ткани и кровь, а роль подкамеры отводится месту, через которое происходит введение токсического вещества в организм, т.е. желудку, легким, слизистой оболочке и т.д. Токсическое вещество может быть введено и непосредственно в кровь.

Согласно этой модели, при введении токсического вещества массой M_0^0 в организм его количество в тканях и крови в каждый момент времени $M_1(t)$ определяется формулой:

$$M_1(t) = \frac{M_0^0 k_{in}}{k_{in} - k_{el}} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_{in}t}),$$

где M_0^0 – масса однократно вводимой дозы токсического вещества;

k_{in} – константа всасывания или введения;

k_{el} – константа элиминации или выведения;

Детальный анализ данной формулы при различных соотношениях между k_{in} и k_{el} и какая часть дозы содержится при этом в организме в каждый момент времени приведен в предыдущих работах.

Перейдем к рассмотрению кинетики распределения токсического вещества между кровью и тканями, которую определяет третья независимая константа распределения k_d . Распределение токсического вещества из крови в ткани начинается с момента попадания его в кровь, т.е. все три процесса – введение, выведение и распределение – происходят одновременно, а эффект действия токсического вещества на рецепторы определяется его содержанием или концентрацией в тканях.

Введем следующие обозначения:

$m_{эф}$ – эффективная масса тела, т.е. та часть общей массы тела человека, которая подвергается действию токсического вещества;

m_k – масса крови;

m_d – масса, в которую распределяется токсическое вещество из крови.

$$m_{эф} = m_k + m_d.$$

Учитывая особенности строения организма: разветвленную капиллярную сеть; интенсивное кровообращение, обеспечивающее быстрое установление равномерного распределения токсического вещества в крови, и то, что распределение токсического вещества идет от

m_k до $m_{\text{эф}}$, мы получили следующие формулы, описывающие токсикокинетический процесс, т.е. содержание токсического вещества в крови и тканях в каждый момент времени.

Так количество токсического вещества в крови:

$$M_k(t) = \frac{M_1(t) \cdot m_k}{m_{\text{эф}} - m_d \cdot e^{-k_1 t}} = \frac{M_0^0 k_{\text{in}} (e^{-k_{\text{el}} t} - e^{-k_{\text{in}} t}) \cdot m_k}{(k_{\text{in}} - k_{\text{el}})(m_{\text{эф}} - m_{\text{тк}} e^{-k_d t})},$$

а в распределительной массе m_d :

$$M_d(t) = \frac{M_1(t) \cdot m_d (1 - e^{-k_d t})}{m_{\text{эф}} - m_d \cdot e^{-k_d t}} = \frac{M_0^0 k_{\text{in}} (e^{-k_{\text{el}} t} - e^{-k_{\text{in}} t}) \cdot m_d (1 - e^{-k_d t})}{(k_{\text{in}} - k_{\text{el}})(m_{\text{эф}} - m_d e^{-k_d t})}.$$

При этом выполняется закон сохранения массы:

$$M_1(t) = M_k(t) + M_d(t).$$

Выражения для концентраций токсического вещества в крови и тканях имеют следующий вид:

$$C_k(t) = \frac{M_k(t)}{m_k} = \frac{M_0^0 k_{\text{in}} (e^{-k_{\text{el}} t} - e^{-k_{\text{in}} t})}{(k_{\text{in}} - k_{\text{el}})(m_{\text{эф}} - m_d e^{-k_d t})}, \quad \text{а}$$

$$C_d(t) = \frac{M_d(t)}{m_d} = \frac{M_0^0 k_{\text{in}} (e^{-k_{\text{el}} t} - e^{-k_{\text{in}} t}) \cdot (1 - e^{-k_d t})}{(k_{\text{in}} - k_{\text{el}})(m_{\text{эф}} - m_d e^{-k_d t})}.$$

Соотношение между концентрациями токсического вещества в крови и тканях:

$$\frac{C_d(t)}{C_k(t)} = 1 - e^{-k_d t}.$$

Равновесная концентрация между тканью и кровью достигается при $t > 6/k_d$, т.е. чем больше k_d , тем быстрее достигается равновесное значение концентрации.

Полученные нами формулы позволяют рассчитать количество и концентрации токсического вещества в крови и тканях при любых соотношениях между константами k_{in} , k_{el} и k_d .

Таким образом, созданная нами кинетическая модель распределения однократной дозы токсического вещества в организме человека позволяет определить, какая часть дозы содержится в крови и в распределительной массе, концентрации токсического вещества в них, а также время достижения равновесной концентрации между кровью и распределительной массой.

Данная кинетическая модель позволяет перейти к следующему этапу моделирования – накоплению токсических веществ в организме человека при многократном введении доз.

ЧУТЛИВІСТЬ КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ ЗБУДНИКІВ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ДО АНТИБІОТИКІВ ПРИ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ НА ГРУДНІЙ ПОРОЖНИНІ

Бакуменко А.В., Морющенко А.М., Ягнюк Ю.А., Кравченко Р.В., Кравченко В.В.
ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМНУ»,
13 міська клінічна лікарня

Хірургічні інфекції з локалізацією у грудній порожнині часто являються причиною виникнення тяжких гнійних ускладнень.

Незадовільні результати лікування гнійно-запальних ускладнень в хірургічних стаціонарах пов'язані із зниженням активності антибіотиків по відношенню до мікробних збудників. Розвиток антибіотикорезистентності є природною біологічною відповіддю на використання протимікробних препаратів. Безконтрольне та нераціональне застосування антибіотиків в лікувальній практиці прискорює розповсюдження антибіотикорезистентних штамів збудників. В боротьбі з селекцією резистентних штамів має велике значення моніторинг збудників гнійних процесів та їх чутливість до антибактеріальних препаратів.

Матеріали та методи. Чутливість вилучених штамів мікроорганізмів в кількості 270 вивчали згідно з рекомендаціями ВООЗ та наказу МОЗ України №167.

Результати досліджень. Встановлено, що більшість стафілококів та стрептококів, вилучених із гнійного ексудату хворих на гнійно-запальні процеси плеври та легень при оперативному втручанні, були резистентними до природних та напівсинтетичних пеніцилінів. Захищені пеніциліни створювали високу протимікробну дію по відношенню до анаеробної мікрофлори, ентеробактерій, проте, виділені клінічні штами синьогнійної палички були нечутливими по відношенню до даної групи антибіотиків. Стовідсоткову резистентність до природних пеніцилінів проявляли синьогнійна паличка, протей, клебсієлла, пептострептококи та бактероїди. Антибіотики групи цефалоспоринів мали високу – 97 % по відношенню до кокової аеробної мікрофлори, цитробактеру, ентеробактерій, спороутворюючих анаеробів, анаеробних коків чутливість. Помірною була активність у цефалоспоринів II, III та IV поколінь, щодо синьогнійної палички, клебсієл та кишкової палички, та низька - по відношенню до анаеробних аспорогенних бактерій.

При аналізі антибіотикочутливості клінічних штамів збудників гнійно-запальних процесів грудної порожнини встановлено, що стафілококи, кишкова паличка, паличка синього гною, що виділені із проб клінічного матеріалу в стаціонарі торакальної хірургії були менш чутливими до гентаміцину. Схожі тенденції виявлені при визначенні чутливості *P. aeruginosa*, *E. coli*, протей та клебсієл до амікацину. До лінкоміцину не виявляли чутливості усі досліджені штами протей, кишкової палички, клебсієл, синьогнійної палички, помірну ж чутливість виявляли аспорогенні бактерії. Макроліди ж мали помірну протимікробну дію щодо стафілококів, стрептококів та пептострептококів, а синьогнійна паличка, клебсієла та протей у хворих на гнійно-запальні процеси легень та плеври були малочутливими до антибіотиків цієї групи. Фторхінолони мали високу протимікробну активність щодо аеробних та факультативно анаеробних збудників гнійно-запальних процесів грудної порожнини. Представники III та IV покоління фторхінолонів виявляли значну антибактеріальну активність до анаеробних збудників.

Висновок. Вивчення антибіотикочутливості збудників гнійно-запальних процесів легень та плеври доводить, що найбільш високу антимікробну активність виявляють цефалоспорини III та IV поколінь та нові фторхінолони.

К ФАРМАКОЛОГИИ ГЕМОКОРДА

Белай А.И., Тугушев А.С., Русанов И.В., Белай И.М., Красько Н.П.
Запорожский государственный медицинский университет

Лечение раневых дефектов, длительно не заживающих ран является актуальной проблемой общей хирургии.

Известно, что репаративные процессы преимущественно зависят от количества состава и активности клеток, которые находятся в ране, уровня экспрессии этими клетками компонентов межклеточного матрикса и ростовых факторов.

В последние годы для лечения ран наряду с биотехнологическими разработками (коллагенопластика, криоконсервированная ксенобиотика, биополимерные покрытия), стали использовать методы клеточной терапии.

Целью исследования явилось оценить использование препаратов кордовой (пуповинной) крови (гемокорд) на течение раневого процесса у больных с длительно незаживающими ранами.

Под наблюдениями находились 22 пациента с гнойно-воспалительными ранами. 12 пациентов больные с длительно незаживающими ранами, которым в область раневого дефекта вводился препарат гемокорд полученный из кордовой крови человека по 2,0 мл 2-4 раза с интервалом 2-4 дня, с последующей аутодермопластикой свободным кожным лоскутом. 10 пациентов составили контрольную группу.

Оценивая результаты цитоморфологического исследования ран можно отметить, что у больных с благоприятным течением гнойно - воспалительного процесса с первых суток имеется выраженная клеточная инфильтрация тканей в области повреждений.

В отличие от больных с благоприятным течением у больных с длительно незаживающими ранами общее количество клеток в поле зрения не превышало 5-10 лейкоцитов с преобладанием парапластических элементов над клеточными.

В процессе лечения динамика развития клеточных элементов больных этой группы практически отсутствовала.

В группе больных, получавших гемокорд, происходило значительное усиление миграции в раневой очаг клеточных элементов. К 8-м суткам общее количество клеток в поле зрения составляло 21 -24 лейкоцита, в качественном отношении происходило относительное увеличение количества лимфоцитов и макрофагов.

После проведения аутодерматоластики свободным кожным лоскутом у всех пациентов основной группы отмечалось полное приживление трансплантата.

Таким образом, на фоне применения гемокорда отмечался выраженный хемотаксис клеточных элементов в раневой очаг, сопровождающийся быстрым очищением раны и развитием полноценных грануляций, что дало возможность успешной аутодерматоластики.

Использование клеточных технологий в лечении больных с длительно незаживающими ранами является новым и эффективным методом терапии, требующим дальнейшего изучения с целью уточнения показаний, определения дозы препарата и кратности его введения.

РІВЕНЬ ЕЛЕКТРОЛІТІВ ТА АДЕНОЗИНТРИФОСФАТНА АКТИВНІСТЬ ЕРИТРОЦИТІВ У ЩУРІВ В УМОВАХ ПОРУШЕНОГО ПОРФІРИНОВОГО ОБМІНУ

Березнякова А.І., Крижна С.І.

Національний фармацевтичний університет

Нашу увагу привернула група захворювань, пов'язаних з порушенням порфіринового обміну та які можливо отримати експериментально. Порушення порфіринового обміну та гемутворення є причиною різних анемій, пов'язаних з бензольною інтоксикацією. Значні та різноманітні зміни порфіринового обміну спостерігаються при порфірії – сумарній групі захворювань, що мають не тільки різний патогенез, але і потребують різні терапевтичні заходи в залежності від форми. У зв'язку з цим різні аспекти порушень потребують детального вивчення. У зв'язку з цим **метою роботи** стало дослідження рівня електролітів та аденозинтрифосфатної активності еритроцитів у щурів в умовах порушеного порфіринового обміну.

Матеріали та методи. Експерименти проведені на 40 нелінійних білих щурах масою 200-220 г. Активність АТФ-ази та її ізоензиму – Na^+ - K^+ -залежної S-АТФ-ази визначали в гемолізатах еритроцитів за методом Brewer et al (1968), концентрацію електролітів в плазмі та еритроцитах методом полуменевої фотометрії. Усі маніпуляції на тваринах проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно), згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986). Статистичну обробку даних проводили з використанням параметричних методів статистики за t-критерієм Стьюдента.

Результати. Встановлено, що у щурів контрольної групи суттєвих змін АТФ-азної активності еритроцитів (за середніми даними) виявлено не було. Однак в деяких випадках, при важкому перебігу порфірії активність загальної АТФ-ази та її ізоензиму зростала на 20-30%. Одночасно у всіх тварин спостерігали достовірне збільшення концентрації калію в плазмі та натрію в еритроцитах (на 18% та 41% відповідно).

При порівнянні АТФ-азної активності в гемолізатах еритроцитів та рівню електролітів плазми крові щурів при порушеному порфіри новому обміні виявлена однакова спрямованість змін, що підкреслює їх патогенетичну єдність. Динаміка виявлених біохімічних порушень значною мірою відбивала рівень розвитку компенсаторних змін в організмі тварин. Вочевидь, в генезі порушень системи транспорту іонів при порушенні порфіринового обміну важливу роль відіграє хронічна гіпоксія, яка обумовлює порушення гемодінамики, яка веде до порушення енергетичного балансу і підвищенню проникливості мембран еритроцитів. Велику роль в підвищенні рівню калію в плазмі крові відіграє, вочевидь, вимивання калію з місць ішемії і гіпоксії.

Зростання рівню натрію в еритроцитах, можливо, є результатом гіперальдостеронізму, що розвивається внаслідок больового стресу при проведенні бензольної інтоксикації. Збільшення активності загальної АТФ-ази та Na^+ - K^+ -залежної S-АТФ-ази може свідчити про зростаючу роль процесів анаеробного використання вуглеводів при порфірії, бо відомо, що даний ізоензим приймає участь в процесах гліколізу, який підвищується при кисневому голодуванні.

Висновки. 1. Результати дослідження дозволяють зробити припущення, що зміни в системі активного транспорту іонів при порушенні порфіринового обміну є досить інформативними та мають значення при оцінюванні тяжкості захворювання та його прогнозі.

2. Збільшення загальної АТФ-азної активності еритроцитів свідчить про підвищення ролі процесів анаеробного використання вуглеводів при порушенні порфіринового обміну.

НЕНАСИЧЕНІ КАРБОНОВІ КІСЛОТИ – ПІДСИЛЮВАЧІ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ПРОНИКНОСТІ ФЕНАЗЕПАМУ

Бойко Ю.О., Кравченко І.А., Новікова Н.С.

Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України

Актуальною проблемою сучасної фармакології є пошук нових шляхів введення лікарських речовин (ЛР). Одним з таких шляхів є трансдермальний. У порівняння з іншими шляхами введення він має ряд переваг.

Однак, для трансдермального шляху введення характерний низький рівень проникнення ЛР крізь роговий шар епідермісу. Саме тому широке використання знайшли різні підсилювачі крізьшкірної проникності.

Ненасичені карбонові кислоти є потенційними підсилювачами крізьшкірної проникності. Тому ця робота присвячена вивченню їх впливу на трансдермальну проникність феназепаму.

Для вивчення проникності в умовах *in vitro* використовували ¹⁴C-феназепам, який у складі трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) наносили на отпрепарований роговий шар епідермісу щурів, який було закріплено в трансдермальних комірках Франса та витримували 1, 2, 3, 6, 18 та 24 год.

Кількість прониклого феназепаму визначали за допомогою рідинної сцинтиляційної фотометрії.

Використовували ТТС слідуючого складу - вода, полівініловий спирт, гліцерин, ПЕО-400 та 1,2-пропіленгліколь у співвідношенні 4:2:1:1:2.

Кількість феназепаму складала 1,7 мг на 1 г ТТС, кількість вводимого підсилювача проникності – 10 % від маси ТТС. В якості підсилювачів проникності використовували олеїнову, лінолеву та ліноленову кислоти.

Найбільший вплив на проникність феназепаму чинила ліноленова кислота, підвищуючи проникність у 8 разів, порівняно з чистою ТТС (30 мкг/см² та 3,79 мкг/см² за 24 год., відповідно). Олеїнова та лінолева кислоти підвищували проникність феназепаму у 4 та 6 разів, порівняно з чистою ТТС.

Найвища швидкість введення спостерігалась після 6 годин аплікування, від 1,3 мг/см²год (олеїнова кислота) до 3,5 мг/см²год (ліноленова кислота). Можливим механізмом дії ненасичених кислот як підсилювачів крізьшкірної проникності, є вплив на пакування ліпідів рогового шару.

Включаєсь до складу мембранних шарів ненасичені кислоти викликають порушення порядку ліпідів, що призводить до підвищення плинності та, як наслідок, проникності.

Виходячи з отриманих даних можливо дійти висновку, що ненасичені карбонові кислоти – ефективні підсилювачі крізьшкірної проникності.

ВПЛИВ ЦИСПЛАТИНУ НА ПЕРЕБІГ ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ

Бойцова Л.В., Данова І.В.

ДУ “Інститут фармакології та токсикології АМН України”

Вплив хімічних агентів на пероксидне окислення ліпідів (ПОЛ) у живому організмі може відбуватися як у наслідок реалізації їх вільно-радикальної активності та безпосереднього впливу на ліпідні фракції біосубстратів, так і у результаті порушень функціонування ферментних систем, що регулюють гомеостаз клітини, у тому числі і рівень ПОЛ.

Механізм дії цисплатину (активний інгредієнт цілої низки протипухлинних лікарських засобів) – надзвичайно складний, і вплив його на структурно-функціональний стан та активність трансмембранних систем є однією із його складових ланок.

Відомо, що в результаті зв'язування з білковими компонентами мембранного каркасу цисплатин призводить до конформаційних змін у плазматичній мембрані гепатоцитів. Значну роль у цьому процесі набуває стан ліпідної компоненти, оскільки ступінь дезінтеграції визначається рівнем ліпід-білкових взаємодій.

Досліди проведені на білих щурах-самцях з масою тіла 180-200 г, віком 2-2,5 місяців. Цисплатин вводили внутрішньовенно однократно в МПД (6 мг/кг). Як групу контролю використовували інтактних тварин, яким внутрішньовенно в аналогічних об'ємах вводили фізіологічний розчин.

Для більш повного уявлення щодо ролі ліпідної композиції в дезінтеграційних процесах через 15 хвилин, 1, 4, 24 та 96 годин після введення протипухлинного засобу визначали кількість малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові та інтенсивність хемілюмінесценції плазми крові і плазматичних мембран гепатоцитів у експериментальних тварин.

У перші хвилини після введення цисплатину у щурів збільшувалась кількість МДА та знижувалась інтенсивність хемілюмінесценції плазми крові у порівнянні з вищевказаними показниками у інтактних тварин.

Такі різноспрямовані процеси зі збільшенням їх інтенсивності тривали протягом перших 4 годин після введення препарату. В подальшому протягом першої доби досліджень зменшувалась інтенсивність хемілюмінесценції плазми крові на 119 % та вміст МДА на 102 %.

Що стосується вивчення особливостей зміни процесів пероксидного окислення ліпідів у плазматичних мембранах гепатоцитів та ступеня їх прояву, то вивчаючи в динаміці інтенсивність хемілюмінесценції плазматичних мембран, звернули увагу на збільшення її інтенсивності під впливом цисплатину в експериментальних тварин в усі терміни дослідження. Процеси ПОЛ, на нашу думку, розвивались за рахунок резервних можливостей ліпідного складу плазматичних мембран та, можливо, пригнічення антиоксидантної системи у експериментальних тварин.

Ці процеси призвели до того, що у щурів, яким вводили цисплатин, до кінця терміну спостережень інтенсивність хемілюмінесценції виросла більше, ніж у 4 рази у порівнянні з інтактними тваринами.

РОЗРОБКА ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ АЛЬТЕРНАТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ПРЕПАРАТУ «ФІТОЛІЗИН» ВИРОБНИЦТВА «ГЕРБАПОЛЬ» (ПОЛЬЩА)

Борщевська М.І., Сяркевич О.Р., Круглов Є.М.
ВАТ «Фармак»

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – це хвороба обміну речовин, викликана різними ендогенними та (або) екзогенними причинами, нерідко носить спадковий характер та визначається наявністю каменя у сечовивідній системі. Важливість проблеми СКХ велика, вона є одним з самих розповсюджених урологічних захворювань, які схильні до рецидивів та не рідко до важкого перебігу. Щорічна захворюваність СКХ в світі складає від 0,5 до 5,3%. СКХ виявляється у будь-якому віці, найчастіше в працездатному (30-55 років) та складає в Україні та країнах СНД в середньому 38,2% від усіх урологічних захворювань.

Також останнім часом все більшу актуальність набувають питання діагностики та лікування ниркової недостатності. Це пов'язано із значним підвищенням частоти її виникнення, важкістю протікання, високою летальністю та несприятливими виходами. За літературними даними кількість хворих із нирковою недостатністю у країнах Європи, США та Японії коливаються від 157 до 443 на 1 млн. населення. Розповсюдженість цієї патології і в Україні складає 212 на 1 млн. населення. Серед причин летальності ниркова недостатність займає одне з ведучих місць.

З метою профілактики та комплексного лікування СКХ та ниркової недостатності лікарі призначають фітопрепарати. Серед таких препаратів широко використовується паста «Фітолізин», виробництва «Гербаполь», Польща. Препарат має діуретичну та протизапальну, спазмолітичну дію, м'яко виводить пісок та дрібні конкременти з нирок та сечовивідних шляхів. Препарат застосовується для лікування дорослих при інфекційних і запальних станах сечових шляхів, при сечокам'яній хворобі, профілактично – для запобігання рецидивам сечокам'яної хвороби. Недоліком даного препарату є необхідність попередньо розчинити пасту в теплій підсолодженій воді перед вживанням, а також обмеженість кількості пацієнтів, яким показано прийом препарату у зв'язку із здатністю ефірних олій, що входять до його складу, викликати алергічні реакції. Крім того крохмаль та агар-агар, які входять до складу препарату є додатковим джерелом забруднення препарату мікроорганізмами.

З вищенаведеного, впливає актуальність розробки альтернативних лікарських форм препарату «Фітолізин», – які б були зручними у використанні та зменшили прояв алергічних реакцій, а також спростити технологію вироблення препарату.

Розроблені ВАТ «Фармак» сиропи «Уронефрон», сироп, «Уронефрон», гель містять однакову кількість активних діючих речовин, отриманих з рослинної сировини, як і в препараті «Фітолізин», виробництва «Гербаполь» (Польща), а також містять сучасні допоміжні речовини.

До складу препаратів входить екстракт лікарських рослин: кореневища пирію, лущиння цибулі, листя берези, насіння пажитнику, коріння петрушки, трави золотарнику, трави хвоща польового, коріння любистку, трави горця пташиного, які мають широке застосування в народній медицині. Крім того, сироп «Уронефрон», не містить потенційно алергізуючих компонентів – ефірних олій та має приємний смак, що дозволяє збільшити комплаєнтність препарату.

Специфічна фармакологічна дія препаратів «Уронефрон», сироп, «Уронефрон», гель, вивчено у відповідності з вимогами ДФЦ МЗ України, відповідно наказу №426 за групою «препарати-генерики».

За результатами доклінічних досліджень встановлено, що препарат «Уронефрон», сироп, у дозі 2,0 мл/кг у тварин з експериментальною нирковою недостатністю на 14 добу не тільки відновлює діурез, але й збільшує його в 1,7 рази у порівнянні із інтактним контролем. Використання сиропу протягом 14 діб на фоні розвитку експериментальної ниркової патології призводить до відновлення фільтраційно-реабсорційної здатності нирок, сприяючи інтенсивному виділенню накопиченого в організмі креатину. Крім того, сироп «Уронефрон» нормалізує депураційну функцію нирок, знижуючи вміст продуктів азотистого обміну – сечовини і креатину у крові тварин з експериментальною патологією та, за рахунок відновлення клубкової фільтрації, призводить до посилення їх виведення із сечею.

Сироп «Уронефрон», відновлює вміст лужної фосфатази у крові та сечі тварин з патологією до значень норми, що може свідчити про протизапальну дію препарату.

За вираженістю протизапального і діуретичного ефектів, а також за впливом на фільтраційно-резорбційну та азотовивідну функцію нирок сироп «Уронефрон» не має достовірних відмінностей щодо дії препарату порівняння – пасти «Фітолізин».

Препарат «Уронефрон», гель, у дозі 2,0 мл/кг у тварин з експериментальним уролітіазом призводить до збільшення діурезу, зсуву рН сечі в бік нейтральних або слабо лужних значень, а також зменшує її питому густину, що є необхідною умовою для запобігання формування та росту сечових конкрементів (оксалат-кальцієвих та карбонат-кальцієвих). При використанні препарату достовірно зменшується вага диску, вшитого у сечовий міхур, що свідчить про вплив препарату на уролітіаз. Крім того, використання препарату «Уронефрон», гель, також відновлює порушену при патології фільтраційно-реабсорбційну здатність нирок, сприяючи інтенсивному виведенню накопиченого в організмі креатину.

За усіма вивченими показниками «Уронефрон», гель, не має достовірних відзнак від дії препарату порівняння «Фітолізин», паста, виробництва «Гербаполь», Польща.

При вивченні гострої токсичності препаратів, встановлено, що їх введення в дозі 5,0 мл/кг (максимальної за об'ємом дози) не викликає загибелі тварин, а також не сприяє негативного впливу на їх стан та поведінку. При цьому досліджувані препарати достовірно не відрізняються від препарату порівняння.

Враховуючи, що якісний та кількісний склад діючих речовин (екстракт лікарських рослин) препаратів сироп «Уронефрон», гель «Уронефрон», яким притаманні встановлені в дослідженні властивості, а також широке застосування в народній медицині доцільно їх використання в терапії захворювання сечовивідної системи.

Таким чином, ВАТ «Фармак» розроблено альтернативні до лікарської форми «Фітолізин», паста, лікарські форми «Уронефрон», сироп, «Уронефрон», гель виробництва «Гербаполь», Польща, які за способом використання не потребують додаткового приготування перед вживанням препарату – розведення в підсолодженій теплій воді, що робить їх більш зручними у порівнянні з пастою «Фітолізин», особливо для людей похилого віку.

Крім того, розроблена альтернативна лікарська форма сироп «Уронефрон» не містить потенційно алергізуючих компонентів – ефірних олій, що зменшує обмеження кількості пацієнтів, як для препарату «Фітолізин» та має приємний смак, що дозволяє збільшити комплаєнтність пацієнтів.

Доведено специфічну фармакологічну дію та безпечність препаратів «Уронефрон», сироп, «Уронефрон», гель, у відповідності з вимогами ДФЦ МЗ України, відповідно наказу №426 за групою «препарати-генерики».

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ГЕНЕРАТИВНОЇ ФУНКЦІЇ СІМ'ЯНИКІВ ХОНДРОЇТИНА СУЛЬФАТОМ

Бречка Н.М., Зайченко Г.В.* , Коренева Є.М., Бондаренко В.О., Андріяненков О.В.*,
Малова Н.Г., Іванникова С.В., Таранова К.С. , Сиротенко Л.А.
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім.В.Я.Данилевського АМН України»,
*Національний фармацевтичний університет

Значна частка факторів, що обумовлюють депопуляцію, залежить від падіння народжуваності, яка в свою чергу пов'язана з погіршенням репродуктивного здоров'я населення України.

Одним з вагомих негативних факторів впливу на стан репродуктивного здоров'я є безпліддя. Показники статистики не тільки в Україні, а й в багатьох країнах світу свідчать про збільшення частоти інфертильних станів у чоловіків, які на сьогодні складають, за даними різних авторів, майже 30-50%. Неплідність у чоловіків виникає в результаті впливу різних патологічних процесів у статевих органах, зокрема і у яєчках, внаслідок чого розвивається патоспермія, яка призводить до погіршення запліднюючої спроможності.

Безпліддя чоловіків може бути викликано і різноманітними причинами, серед яких і зміни, що пов'язані з порушенням обміну гексозамінів у організмі.

Так, гормональний дисбаланс, який часто супроводжує гіпофертильність призводить до модифікації вуглеводних детермінант сперматогенного епітелію, неадекватний вміст гліканів у складі секрету протоки придатка, що може приводити до незавершеності процесів кінцевого глікозування глікополімерів та виступати у якості дестабілізуючого фактору життєздатності сперматозоїдів.

Показана важлива роль протеогліканів у синтезі тестостерону очищеними клітинами Лейдига, як у статевонезрілих, так і дорослих шурів, яка відображається в зміні концентрації холестерину, його внутрішньоклітинному перерозподілі, етерифікації, що впливає на сигнальну трансдукцію й зміну рівня цАМФ, одного з важливих месенджерів гормональної дії. Зважаючи на виявлені наукові дані про вплив аміносахарів на чоловічі статеві залози з'явилися спроби за допомогою D-глюкозаміну лікування сексуальних дисфункцій та розробки нових лікарських засобів для андрологічних хворих.

Останнім часом з'являються роботи, в яких зазначена доцільність використання лікарських засобів, що містять глікозаміноглікани, в терапії окремих видів урологічної та андрологічної патології (цистити, простатити, деякі види безпліддя).

Отже, вивчення літературних даних щодо чоловічої статевої системи свідчить про те, що такий відомий глікозаміноглікан, як хондроїтин може розглядатись, як потенційний коректор репродуктивних функцій чоловічого організму та може бути ефективним щодо поліпшення показників спермограми та функціонального стану сім'яників.

Метою нашого дослідження було вивчення показників морфофункціонального стану сперматозоїдів при моделюванні серотонінового ураження яєчок та корекція патологічного процесу глікозаміногліканом хондроїтина сульфатом.

Препаратом порівняння було обрано лікарський засіб природного походження – Трибестан (виробництва компанії «Sopharma», Болгарія), до складу якого входять екстракт лікарської рослини, якірці сланкі (*Tribulus terrestris*), що містять стероїдні сапоніни фурастанолового типу.

Препарат відновлює клітини Лейдига, стимулює сперматогенез, збільшує кількість сперми, підвищує рухливість сперматозоїдів. Це один з лікарських засобів природного похо-

дження, що зареєстрований в Україні, у показаннях до застосування якого передбачено лікування первинного і вторинного гіпогонадізму, порушеного сперматогенезу, а саме – олігоспермії та астеноспермії.

Досліди проводили на білих статевозрілих самцях щурів популяції Вістар з початковою масою 270-300г. Тварини були розподілені на 4-и групи: 1 гр. – негативний контроль (інтактні щури), 2 гр. – позитивний контроль (контрольна патологія – тварини з модельованим серотоніновим ураженням яєчок, 3 та 4 гр. – дві дослідні групи тварин, яким за 3-і доби до початку введення серотоніну гідрохлориду та протягом 3-х діб після ін'єкцій серотоніну вводили хондрітина сульфат (Sigma®) у дозі 60 мг/кг або референтний препарат Трибестан (виробництва компанії «Sopharma», Болгарія) у дозі 60 мг/кг.

Серотоніна гідрохлорид (Alfa Aesar®) вводили протягом 14-ти діб підшкірно у дозі 5 мг/кг. Дозу референтного зразку при проведенні досліджень розраховували за допомогою коефіцієнта видової стійкості, виходячи з добової дози для людини. Використовували швидку евтаназію щурів на 21-у добу експерименту.

У суспензії придатків сім'яників оцінювали показники морфофункціонального стану сперматозоїдів (кількість, рухливість, патологічні форми та час збереження рухливості). Статистичну обробку цифрових даних проводили параметричними та непараметричними методами з використанням критеріїв Ст'юдента та Вілкоксона-Манна-Уїтні за допомогою програми Statistica 5,0.

При дослідженні показників спермограми спостерігалось значуще зниження кількості на 50 %, рухливості на 50 % та часу збереження рухливості на 30 %, а також підвищення кількості патологічних форм (на 40 %) сперміїв у тварин з модельованим ураженням яєчок (позитивний контроль) порівняно з негативним (інтактним) контролем.

Застосування субстанції хондрітина сульфату та препарату трибестану призводить до покращення морфофункціонального стану сперматозоїдів. Кількість сперміїв у цих тварин перевищувала аналогічний показник у групі, які отримували серотоніна гідрохлорид ($44,57 \pm 5,60$ проти $25,85 \pm 2,42$) і ($38,86 \pm 4,24$ проти $25,85 \pm 2,42$) відповідно. Також при застосуванні цих препаратів відновлюється і рухливість та час збереження рухливості сперматозоїдів майже до показників інтактного контролю.

Слід зауважити, що трибестан – препарат, спроможний впливати на сперматогенез та широко використовується у андрологічній практиці, на відміну від хондрітина сульфату, який використовується виключно як хондропротектор.

Отже, виходячи з цих даних можна зробити такі висновки:

1) хондрітина сульфат у дозі 60 мг/кг, що застосовувався у лікувально-профілактичному режимі на тлі серотоніна гідрохлориду, позитивно впливає на показники спермограми;

2) хондрітина сульфат може розглядатися як потенційний гонадопротектор при окремих формах репродуктопатій та сперматопатій;

3) за ефективністю впливу на показники спермограми хондрітина сульфат не поступається референтному фітопрепарату трибестану при моделюванні серотонінового ураження яєчок у щурів.

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИСЕПТИКІВ В ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ РАН

Бутко Я.О., Руденко М., Шмат Д., Муштей К.

Національний фармацевтичний університет

На сьогодні профілактика нагноєння та стимуляція загоєння ран у хірургії, комбустіології, гінекології, дерматології залишається актуальною проблемою. Незважаючи на постійне удосконалення методів лікування ран, частота їх інфекційних ускладнень у середньому досягає 40%. Інфекційні ускладнення сприяють підвищенню показника післяопераційної летальності, зростанню середнього терміну лікування та збільшенню матеріальних витрат для лікування.

Однією з причин збереження високого рівня частоти гнійно-запальних ускладнень пов'язано зі зміною піогенної мікрофлори. Дані бактеріологічного аналізу гнійного ексудату свідчать про варіабельність біогенної мікрофлори за останні декілька десятиліть. Так, за період 1970-1980 рр. основним мікробним фактором були штами стафілокока; в період 1981-1989 рр. – грамнегативна мікрофлора, особливо штами кишкової палички та протей. З 1990-1995 рр. важливим бактеріологічним фактором виявились різноманітні штами стрептокока. У 1995-2002 рр. головним мікробіологічним фактором стала *P. aeruginosa* у монокультурі чи в асоціаціях з грампозитивною або грамнегативною флорою. Нині основними збудниками гнійних ускладнень є асоціації грамнегативної гноєтворної флори (*P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *E. cloacae* та ін.), а також відмічається приєднання грибкової та вірусної інфекцій. Також з найбільш важливих проблем в терапії гнійних ускладнень ран є збільшення кількості антибіотикорезистентних штамів до найчастіше використовуваних хіміотерапевтичних засобів. Наприклад, антибіотик хлорамфенікол, досить активний по відношенню до аеробної інфекції, а на анаеробну інфекцію його вплив незначний, оскільки 60% штамів мікроорганізмів виділяють фермент, що розщеплює хлорамфенікол. Тому збільшення резистентних штамів мікробів до цього антибіотика призводить до зниження ефективності препарату.

Отже, постійна зміна мікробного пейзажу та збільшення резистентних штамів мікроорганізмів потребує пошуку нових антимікробних засобів, резистентність домінуючих збудників ранової інфекції до яких буде мінімальною.

На сьогодні у зв'язку зі зростаючою антибіотикорезистентністю відбувається переоцінка ролі антибіотиків та відроджується інтерес до антисептиків, до яких збудники ранової інфекції не мають природної чи набутої стійкості.

Бензалконію хлорид – антисептик-детергент, активний по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій, спірохет, збудників дифтерії, хламідій, а також грибів роду *Candida*. Відрізняється відсутністю стійкості у мікроорганізмів до препарату – як природної, так і набутої. Крім того, препарат має імуностимулювальні властивості за рахунок активації Т- і В-лімфоцитів.

Такий комплекс властивостей вигідно відрізняє бензалконію хлорид від усіх інших антисептиків. Поєднання антибактеріальних, фунгіцидних та вірулоцидних властивостей дозволяє успішно застосовувати бензалконію хлорид при тяжких і тривало перебігаючих інфекціях, викликаних асоціаціями патогенних грибів з бактеріями та вірусами.

Таким чином, враховуючи вищесказане вченими НФаУ разом зі співробітниками ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків) було розроблено нову комбіновану мазь до складу якої увійшли: бензалконію хлорид, амікацин, німесулід, лідокаїн, ПЕО-400, 1500 з метою створення вискоєфективного протимікробного препарату для місцевого застосування та підвищення ефективності лікування інфекційних ускладнень ран.

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ХРОНОРИТМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Бухтиярова И.П., Жильев С.А., Уланова В.А., Дроговоз С.М.

Национальный фармацевтический университет

Все биологические ритмы находятся в строгой подчиненности основному водителю ритма, который расположен в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, сигналы от которого либо угнетают (во время освещения), либо стимулируют (во время отсутствия освещения) синтез основного гормона-посредника суточного ритма – мелатонина в эпифизе.

При этом данный эпифизарный гормон взаимодействует с веществами, модулирующими активность супрахиазмального ядра: нейромедиаторами (глутамат и серотонин) и нейропептидами (нейропептидтирозин и вещество Р).

Таким способом в системе внутрисуточной ритмики человека поддерживается динамический гомеостаз.

Циркадная система организма включает 3 ключевых компонента:

- 1) эндогенные часы, генерирующие циркадный ритм,
- 2) афферентный путь, определяющий циркадный ритм в соответствии с астрофизическим днем,
- 3) эфферентный путь, распределяющий сигналы от центрального генератора по периферическим органам.

Очевидно, что динамика мелатонина в организме носит в основном адаптивный характер: по мере ослабления выброса гормонов гипофизом и угасания деятельности периферических эндокринных желез потребность в их периодическом ночном торможении снижается и может вовсе исчезнуть.

Изменениями эндокринной системы управляют дневные циклы гормональной активности. Связь между циркадным ритмом и циклом сон-бодрствование чрезвычайно важна в регуляции функционирования эндокринной системы.

Нарушения циркадных ритмов сопровождают большинство заболеваний, включая и сахарный диабет. Нарушение регуляции концентрации глюкозы и синтеза инсулина могут привести к развитию патологии со стороны многих систем и органов организма.

В наших исследованиях подтверждена взаимосвязь мелатонина и уровня глюкозы в плазме в течение 24 часового цикла, которые характеризовались периодами увеличения концентрации глюкозы в крови к началу периода активности (в утренние часы «феномен рассвета») за счет образования эндогенной глюкозы, а затем отмечается периоды уменьшения концентрации глюкозы (вечерние часы).

Можно предположить, что биологические ритмы, одним из регуляторов которых является мелатонин, по-разному оказывают влияние на активность двух отдельных механизмов: степени увеличения концентрации в плазме и толерантности периферических тканей к глюкозе.

Данные изменения, по видимому, не связаны с регулирующим влиянием инсулина на поджелудочную железу, а связаны с суточным колебанием чувствительности тканей к инсулину, которое обусловлено в первую очередь, активностью циркадной системы организма.

ТИРЕОТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ 4,7-ДИГІДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-А]ПІРИМІДИНІВ

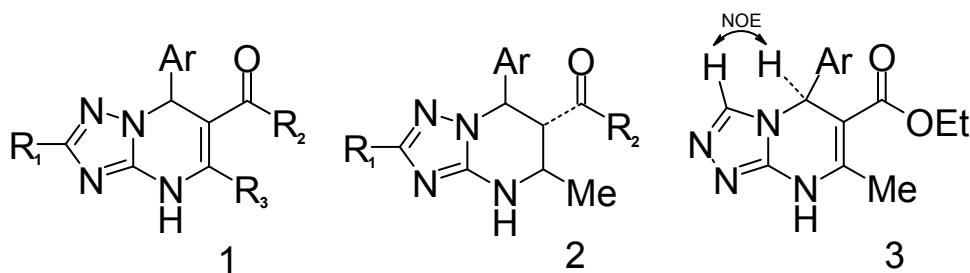
Вакула В.М., Комарова І.В., Таранова К.С., Сиротенко Л.А., Бречка Н.М.,
Черевко Г.М., Шкепу В.І., Яременко Ф.Г.

ДУ „Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України”

На сьогодні для похідних 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідинів (ДТП) відомими фармакологічними активностями, як засвідчують патентні дані, є кардіотонічна та вазодилататорна. Ці ж види активності є домінуючими в прогнозі PASS, який, однак, не передбачає здатності цих сполук до регуляції вмісту тиреоїдних гормонів.

Виходячи з будови ДТП саме як похідних дигідрогетероциклів, здатних брати участь у окислювально-відновних ферментативних реакціях, зокрема, за участю тиреоїдпероксидаз, ми розглянули можливість впливу різномісчених ДТП на процеси регуляції біосинтезу гормонів щитоподібної залози (ЩЗ).

Фармакологічний скринінг (пероральне введення ДТП інтактним щурам у дозах 0,01 ммоль/кг) тиреотропних властивостей, які оцінювались за відносною масою ЩЗ, вмісту трийодтироніну (Т₃) і тироксину (Т₄) у сироватці крові та гістоструктурою ЩЗ показав, що біологічний ефект цих сполук визначається природою замісників при базовому гетероциклі. Встановлено, що метилтіопохідні ДТП типу **1В** виявляють яскраво виражені антитиреоїдні властивості, тоді як більшість сполук з рядів **1-2** є індиферентними по відношенню до функціональної активності ЩЗ. Однак гідроксипохідні ДТП типу **1АвХ** вірогідно підвищували рівень Т₃ та Т₄. Регіоізомерні за розміщенням атомів нітрогену ДТП типу **3**, зберігають тиреоїдстимулюючу активність.



R₁ = H (А), Me (Б), MeS (В), CF₃ (Г); R₂ = Me (а), OMe (б), OEt (в), NH₂ (г), NHAr(Het) (д);
R₃ = Me (X), Et (Y), R₂ + R₃ = (CH₂)₃ (Z)

На кролях з гіпотиреозом, індукованим введенням мерказолілу, було також виявлено стимуляцію тиреоїдної функції ЩЗ сполуками **1АвХ** та **3**. При цьому переважно збільшувався рівень як загальної, так і вільної форми Т₄, що може розглядатись як свідчення на користь інтратиреоїдальної локалізації специфічної дії. Стимулююча дія найбільш активного і малотоксичного похідного ДТП з ряду **1АвХ** зберігається впродовж трьох місяців після попереднього десятиденного курсу перорального введення. Відмічено також позитивний піврічний вплив курсового введення цієї сполуки (по 10 діб раз на місяць) на функціональну активність ЩЗ, який призводить до поступової стабільної нормалізації стану гіпофізарно-тиреоїдної системи кролів зі змодельованим гіпотиреозом. Активація тиреоїдної функції – як у еутиреоїдних, так і у гіпотиреоїдних тварин верифікована гістологічними дослідженнями. Пропонується подальше вивчення цих сполук.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ КРАПЕЛЬ ДЛЯ УРОЛОГІЇ

Вишневська М.С., Вишневський І.А., Вишневська Л.І.
Національний фармацевтичний університет

Гостра токсичність є найбільш інтегральним показником нешкідливості всіх фізіологічно активних речовин, у тому числі й лікарських засобів. У порівняльному аспекті вона оцінюється величиною дози, одноразове введення якої спричиняє загибель 50% піддослідних тварин, тобто величиною середньолетальної дози – ЛД₅₀.

Вивчення параметрів гострої токсичності дозволяє в умовах експерименту на тваринах визначити характер і вираженість симптомів отруєння препаратом при одноразовому застосуванні в максимальних дозах. Кількісна оцінка показників гострої токсичності відрізняється достатньою точністю і дає можливість визначити місце досліджуваних препаратів у класифікації токсичності речовин.

Метою нашої роботи було вивчення гострої токсичності препарату урохол і препарату порівняння уролесан виробництва ЗАТ «Галичфарм», м. Львів.

Об'єктом дослідження були зразки багатокомпонентного препарату урохол рослинного походження, до складу якого входять: м'яти перцевої листя (0,1 г); хмелю шишки (0,5 г); моркви дикої насіння (0,2 г); хвощу польового трава (1,0 г); берези бруньки (0,5 г); ниркового чаю листя (1,8 г); кукурудзяних стовпчиків з приймочками (1,2 г); бузини квіток (1,0 г); споришу трава (1,5 г); звіробою трава (0,4 г); спирту етилового 40 % - до 100 мл.

Досліди проводили при одноразовому введенні препаратів тваринам у шлунок. Ідентичність токсичності препаратів встановлювалася за показниками гострої токсичності згідно нормативних актів Державного фармакологічного центру МОЗ України.

Для визначення гострої токсичності ми використовували 28 білих нелінійних щурів масою 200–230 г та 20 білих мишей масою 20–25 г обох статей. Експериментальні тварини були розподілені на 2 групи: тварини першої групи отримували препарат урохол, другої – референтний препарат.

Спостереження за експериментальними тваринами проводили протягом 14 днів. При оцінці гострої токсичності препаратів при пероральному введенні враховували кількість загиблих тварин, їх загальний стан, зоосоціальні відносини, поведінкові реакції, реакції на зовнішні подразники та ін.

Протягом 14-денного спостереження за експериментальними тваринами з моменту введення препарату урохол загибелі тварин не відбувалось. Загальний стан щурів експериментальних груп не відрізнявся від контрольної групи. Всі щури мали нормальний апетит, шкіра та слизові зберігали звичайний колір, вовна була гладенька, блискуча, температура тіла та тургор тканин - без змін. У всіх тварин зберігалась рефлекторна збудливість, змін кольору сечі та калу не спостерігалось, частота уринацій та дефекацій не змінювалася. Загальна поведінка тварин експериментальних груп не відрізнялася від поведінки тварин контрольної групи.

Таким чином, при одноразовому введенні в шлунок препарату урохол у дозах 3,98–10,0 мл/кг загибелі тварин не спостерігалось. Були відсутніми і симптоми отруєння препаратами. При введенні уролесану в дозах до 10,0 мл/кг загибелі білих мишей також не спостерігалось; введення препарату в дозах до 3,16 мл/кг не викликало загибелі і щурів, хоча подальше збільшення дози препарату вже спричиняло загибель частини з них і ЛД₅₀ уролесану становила 3,72 (2,6±5,4) мл.

ПРЕПАРАТ ІЗОФЛАВОНОЇДІВ ЕКСО ЯК ЗАСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ (НПЗЗ)

Волощук Н.І.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Масштабність використання НПЗЗ та досить велика частота розвитку їх побічних ефектів спонукає до пошуку альтернативних терапевтичних стратегій для покращення ефективності та безпечності фармакотерапії цими засобами. Раніше нами було продемонстровано, що більш виразний анальгезуючий і протизапальний ефекти та менша гастро- і нефротоксичність НПЗЗ асоціюються з естрогенами, натомість тестостерону притаманний протилежний вплив. Метою роботи було дослідити вплив препарату ЕКСО, (НВА «Одеська біотехнологія»), що містить ізофлавоноїди сої з фітоестрогенною активністю на анальгезуючий ефект диклофенаку натрію у самців і самок щурів, а також оцінити гастро- і нефропротекторний вплив ЕКСО за умов дії НПЗЗ у самок і самців щурів. Досліди виконані на статевозрілих щурах обох статей. Диклофенак натрію (10 мг/кг внутрішньошлунково) вводили інтактним тваринам (контроль), і щурам, які попередньо отримували ЕКСО (300 мг/кг внутрішньошлунково, 14 днів). Анальгезуючу дію НПЗЗ досліджували на моделі електричного подразнення. Гастротоксичність диклофенаку визначали за виразковим індексом, вмістом глікозаміногліканів (ГАГ), малонового діальдегіду (МДА), активністю супероксиддисмутази (СОД) в слизовій оболонці шлунку, та гастродуоденальною проникністю для сахарози. Ступінь ураження нирок оцінювали за екскрецією білка, активністю гамаглутамілтрансферази (ГГТФ), рівнем креатиніну сироватки крові, клубочковою фільтрацією. Результати показали, що введення ЕКСО посилювало знеболюючий ефект диклофенаку натрію у тварин обох статей, про що свідчить збільшення порогу больової чутливості у самців і самок щурів, які отримували ЕКСО, на 59,4 та 49,3%, та на 58,9 і 50,8%, відповідно, на 6-й і 8-й годинах, порівняно з контролем. Статеві відмінності у вигляді переважання анальгезуючої дії диклофенаку у самок зберігались, і становили на 4-й і 6-й годині після введення НПЗЗ в 2,0 і 2,8 рази у контрольних тварин, а після введення ЕКСО дещо зменшувались (в 1,6 і 2,6 рази, відповідно). Використання ЕКСО зменшувало гастротоксичність НПЗЗ, про що свідчить зниження виразкового індексу диклофенаку в 2,0 рази як у самців, так і у самок порівняно з контрольними тваринами, яким вводили НПЗЗ без корекції. Про позитивний вплив ЕКСО на шлунок свідчить також менший ступінь падіння ГАГ (в 2,8 та 2,9 разів) у самців і самок тварин, яким диклофенак вводили на фоні ЕКСО, менш виразне зростанням вмісту МДА і зменшенням активності СОД, та гастродуоденальної проникності для сахарози у самців і самок порівняно з контролем. ЕКСО зменшував також і нефротоксичність диклофенаку натрію. На тлі його попереднього введення самцям і самкам підвищення протеїнурії, ГГТФ, рівня креатиніну в сироватці крові та зменшення клубочкової фільтрації викликане диклофенаком, становило 2,5 і 2,4 рази; 3,3 і 2,9 рази; 19,9 і 16,7% та 23,0 та 15,4%, тоді як у контрольних тварин зміни цих показників були 3,3 і 3,0 рази; 4,1 і 3,7 рази 33,0 і 25,2%; та 38,0 і 29,0%, відповідно. Посилення анальгезуючої дії та зменшення токсичності диклофенаку на тлі попереднього введення ЕКСО може бути пов'язана з його антиоксидантною та помірною естрогеноподібною активністю. Ймовірно, протективний ефект цього фітоестрогену реалізується через негеномні механізми підвищення продукції вазорелаксуючих молекул та пригнічення процесів оксидативного стресу. Встановлені нами результати свідчать про перспективність подальших досліджень ефективності природних ізофлавоноїдів в якості засобів покращення фармакотерапії нестероїдними протизапальними засобами в клінічних умовах.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ КОНЦЕНТРАТІВ З НАСІННЯ ВИНОГРАДУ

Вороніна Л.М., Загайко А.Л., Красільнікова О.А., Заїка С.В.

Національний фармацевтичний університет

Цукровий діабет (ЦД) – найбільш розповсюджене захворювання ендокринної системи, що характеризується порушенням всіх видів обміну речовин, і в першу чергу, вуглеводного, що зумовлене абсолютною або відносною недостатністю інсуліну. При цьому спостерігається стійка гіперглікемія, яка призводить до активації процесів вільнорадикального окислення, викликає деструкцію β -клітин підшлункової залози, зниження синтезу і секреції інсуліну, а також знижує чутливість до інсуліну периферичних тканин та є однією з головних причин розвитку ускладнень діабету. Традиційна терапія ЦД базується на застосуванні цукрознижувальних препаратів і інсуліну. Однак, надходження ксенобіотиків до організму призводить до активації процесів перекисного окиснення, тому останнім часом приділяють увагу пошуку речовин природного походження. Метою нашого дослідження було вивчення впливу поліфенольних концентратів з насіння Винограду культурного сортів “Мерло” і “Ркацителі” на роботу інсулярного апарату у контрольних тварин та тварин з ЦД типу 1 (ЦД1) та ЦД типу 2 (ЦД2).

Досліди проводили на щурах лінії Wistar, масою 140–200 г. ЦД1 у тварин викликали шляхом одноразового внутрішньочеревинного введення розчину стрептозотоцину. Діагноз діабет був поставлений після того, як рівень глюкози в сироватці крові, узятій натще, був більше 14 ммоль/л. ЦД2 моделювали утриманням тварин на дієті з високим рівнем фруктози. Поліфенольні екстракти вводили внутрішньошлунково. Рівень інсуліну визначали радіоімунним методом, вміст глюкози у крові тварин визначали спектрофотометрично з використанням стандартних наборів реактивів.

Розвиток експериментального ЦД супроводжувався підвищенням рівня глюкози у крові тварин до $22,4 \pm 3,8$ ммоль/л (ЦД1) та $12,5 \pm 2,7$ ммоль/л (ЦД2). Рівень інсуліну у тварин з ЦД1 зменшувався у 2,4 рази порівняно з контролем, у на моделі ЦД2 ці показники були вищі за контрольні у 1,8 разів. Одноразове введення поліфенольних концентратів «Мерло» і «Ркацителі» достовірно збільшувало концентрацію глюкози в крові щурів, як контрольної групи, так і тварин з експериментальним діабетом. Однак вміст глюкози в крові дуже швидко нормалізувався. Збільшення рівня глюкози було зумовлене незначним вмістом глюкози у концентратах. Тривале введення поліфенольних концентратів приводило до підвищення рівню інсуліну у тварин з ЦД1, та його зниження у тварин з ЦД2. В останньому випадку концентрація інсуліну знижувалася практично до рівня контролю. Максимальну ефективність виявив поліфенольний концентрат “Мерло”. Введення поліфенольних концентратів “Мерло” і “Ркацителі” тваринам з експериментальним ЦД обох типів знижували концентрацію глюкози в крові, але не до рівня контролю. Максимальну ефективність виявив поліфенольний концентрат “Мерло”. Больш виражена гіпоглікемічна дія «Мерло» може бути зумовлена більш високим вмістом окремих фенольних сполук, зокрема кверцетину, галлової кислоти, катехінів а також полімерних проціанідинів, які стимулюють не тільки швидке переміщення білків-переносників глюкози до плазматичної мембрани, але й збільшують їх кількість. Ці сполуки також можуть активувати процеси утилізації глюкози у клітинах, посилювати синтез та секрецію інсуліну. Отримані дані свідчать, що поліфенольні концентрати, отримані з насіння Винограду культурного сортів “Мерло” та “Ркацителі”, нормалізують роботу інсулярного апарату та виявляють гіпоглікемічну дію за умов ЦД.

КОРИГУВАЛЬНИЙ ВПЛИВ МІЛДРОНАТУ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ НИРОК ЗА СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

Гаїна Ж.М., Косуба Р.Б.

Буковинський державний медичний університет

Експериментальне дослідження виконано на статевозрілих нелінійних щурах-самицях, об'єктом дослідження обрано препарат метаболічної терапії мілдронат («Grindex», Латвія), який широко використовують у медицині.

Сулемову інтоксикацію з розвитком гострої ниркової недостатності (ГНН) моделювали підшкірним уведенням розчину меркурію дихлориду в дозі 5 мг/кг. Через 24 год досліджували функцію нирок на тлі індукованого водного діурезу. Про наявність олігуричної стадії ГНН у тварин свідчило зниження діурезу з $3,2 \pm 0,17$ мл/2год/100г до $1,6 \pm 0,09$ мл/2год/100г ($p < 0,001$), розвиток ретенційної азотемії із збільшенням концентрації креатиніну в плазмі крові з $65,3 \pm 2,50$ мкмоль/л до $139,3 \pm 6,17$ мкмоль/л ($p < 0,001$), зниження клубочкової фільтрації (КФ) з $390,7 \pm 16,65$ мкл/хв/100г до $108,6 \pm 11,15$ мкл/хв/100г ($p < 0,001$), зростання екскреції білка з $0,01 \pm 0,002$ мг/2год/100г до $0,29 \pm 0,02$ мг/2год/100г ($p < 0,001$), зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію в 4,1 раза ($p < 0,001$). Нирковий кліренс іонів натрію при цьому зріс удвічі ($p < 0,01$).

Профілактичне, впродовж 3-х діб уведення мілдронату (50мг/кг внутрішньоочередовно) до сулемової нефропатії суттєво не вплинуло на олігурію, однак зменшило концентрацію креатиніну в плазмі крові до $103,0 \pm 2,20$ мкмоль/л ($p < 0,001$), майже удвічі ($p < 0,001$) зросла КФ, зникла протеїнурія, на 14% ($p < 0,001$) підвищилася реабсорбція іонів натрію в проксимальному відділі нефрону, нормалізувався нирковий кліренс цього катіону.

Уведення мілдронату з лікувальною метою впродовж 3-х діб на фоні розвитку ГНН призвело до збільшення діурезу в 1,4 рази ($p < 0,01$) швидкості КФ – в 2 рази ($p < 0,001$), вдвічі активнішого ($p < 0,01$) проксимального транспорту іонів натрію, зниження протеїнурії, зменшення на 31,1% ($p < 0,001$) ретенційної азотемії, нормалізації натрійурезу.

Таким чином, хоча основні показники екскреторної функції нирок при сулемовій нефропатії завдяки препарату не досягли рівня контрольних значень, отримані дані свідчать про нефропротекторну дію мілдронату за умов токсичної нефропатії.

Проведені патогістологічні дослідження нирок виявили при сулемовій нефропатії некроз у 44% епітеліальних клітин звивистих каналців, білкові циліндри в них і вивідних трубочках, гідропічну вакуолізацію в епітелії (100%) вивідних трубочках мозкової речовини.

Профілактичне ведення мілдронату запобігло некрозу, до 19%, зменшило гідропічну вакуолізацію епітеліоцитів звивистих каналців, викликало осередкове повнокрів'я кіркової речовини нирок. У серії дослідів, де мілдронат вводили на фоні ГНН, некроз епітеліальних клітин спостерігали в 9%, гідропічну вакуолізацію - в 28% епітеліоцитів звивистих каналців та відсутність білкових циліндрів в них і вивідних трубочках.

Отримані результати патогістологічних досліджень слугують морфологічним доказом фармакокоригувальної активності мілдронату при експериментальній сулемовій нефропатії.

АНТИГІПОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ ІНОКСАРИЛУ

Гаман Д.В., Кононенко Н.М., Алтухов О.О.

Національний фармацевтичний університет

В останні роки накопичується багато експериментальних фактів та результатів клініко-лабораторних досліджень стану вільно-радикального перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) при різних фізіологічних та патологічних станах – від максимального фізичного навантаження, наприклад, під час спортивних змагань, до інфаркту міокарда, променевої хвороби, раку та агональних станів.

У зв'язку з необхідністю корекції цих процесів постійно проводиться пошук засобів захисту від ПОЛ. Викладене зумовлює необхідність розробки нових схем лікування та способів захисту серцевого м'яза при ішемії та гіпоксії.

В цьому відношенні особливе значення мають антигіпоксанти, однак досить обмежена номенклатура істинних антигіпоксантів свідчить про необхідність подальшого пошуку нетоксичних та достатньо ефективних препаратів.

Перспективною щодо цього є група похідних α -ариламідо- α -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти, які досі мало відомі і практично не вивчені. У попередніх дослідженнях нами були встановлені антиоксидантні властивості речовин цього класу. Відомостей про антигіпоксичну активність похідних α -ариламідо- α -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти в доступній нам літературі не знайдено, що обумовило актуальність наших досліджень.

Метою даної роботи є вивчення антигіпоксичної дії нових похідних α -ариламідо- α -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти.

Матеріали та методи. Досліди були проведені на 160 білих нелінійних щурах-самцях масою 200 ± 20 г.

Скринінгові дослідження антигіпоксичної активності похідних α -ариламідо- α -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти вивчали на моделі гіпоксії з гіперкапнією (у замкнутому просторі). Похідні α -ариламідо- α -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти та препарат порівняння – мексидол вводили у вигляді суспензії внутрішньошлунково одноразово в ефективній дозі (100 мг/кг) за 1 годину до початку експерименту.

Контрольна група тварин одержувала аналогічним шляхом суміш дистильованої води та твін-80 у відповідних об'ємах.

Потім тварин розміщували у скляні банки однакового об'єму (1000 мл) та герметично закривали. Контроль та дослід проводили одночасно. Відмічали час вираженої активності, час втрати пози та тривалість життя тварин.

Антигіпоксичну активність найбільш активної сполуки за результатами скринінгових досліджень, з умовною назвою Іноксарил, далі вивчали на моделі гострої гемічної гіпоксії, яку відтворювали одноразовим підшкірним введенням метгемоглобінутворювача - нітриту натрію у дозі 225 мг/кг маси тварин. Антигіпоксичну активність Іноксарилу оцінювали за тривалістю життя щурів у порівнянні з контролем і мексидолом.

Результати та обговорення. Нами була вивчена антигіпоксична активність 14 нових похідних α -ариламідо- α -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти.

Встановлено, що найбільшу антигіпоксичну дію на моделях гіпоксій серед цих похідних має Іноксарил, який подовжував життя експериментальних тварин у 2 рази стосовно показників контролю та в 1,8 рази у порівнянні з мексидолом.

Висновки. Іноксарил виявляє виражену антигіпоксичну активність.

СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ СУПОЗИТОРІЇВ «ПОЛІНФЕН» НА МОДЕЛІ КРІОТРАВМИ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ

Гевоян С.Р., Зайченко Г.В., Кудіна О.В.
Національний фармацевтичний університет

Однією з провідних проблем сучасної медицини є лікування та профілактика захворювань передміхурової залози (хронічних простатитів та доброякісної гіперплазії), які зустрічаються у 60 % чоловіків. В Україні ця проблема ускладнюється обмеженим асортиментом простатопротекторів. Отже розробка та пошук нових засобів для лікування захворювань передміхурової залози (ПЗ) є актуальним завданням.

Метою нашої роботи стало скринінгове дослідження простатопротекторної активності супозиторіїв «Полінфен» на моделі кріотравми ПЗ щурів. Простатит моделювали введенням дихлоретилу протягом 10 секунд у вигляді сильного струмка, що викликав кріодеструкцію та альтеративні ушкодження. Для скринінгу були обрані супозиторії «Полінфен» на жиророзчинній основі з наступним вмістом діючої речовини – ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного (ЛЕОБ) 2,5; 5; 10 та 15 мг в одній свічці. Препаратом порівняння були обрані супозиторії з олією насіння гарбуза дозою 60 мг/кг. За годину до експерименту та впродовж 10 днів щурам вводили досліджувані препарати. На 10 день у тварин проводили забір крові з хвостової вени, після чого під ефірним наркозом проводили декапітацію. Досліджували прояви загальної запальної реакції організму тварин: швидкість зсідання еритроцитів та кількість лейкоцитів. Для оцінки простатопротекторної активності встановлювали коефіцієнт маси ПЗ. У сироватці крові визначали рівень ТБК-активних продуктів, відновленого глутатіону, кислій фосфатази, у гомогенаті простати – рівень ТБК-активних продуктів та кислій фосфатази.

За результатами експерименту встановлено, що під впливом дихлоретилу виникають запальні процеси в ПЗ: осередки некрозу, гнійні виділення, зменшення маси простати, що відображується клінічним аналізом крові (виражений лейкоцитоз, підвищення показника швидкості зсідання еритроцитів по відношенню до інтактного контролю) та збільшенням рівня ТБК-активних продуктів у сироватці крові, гомогенаті простати, зменшення рівня відновленого глутатіону в сироватці крові. Про порушення цілісності клітин залозистого епітелію свідчить і збільшення кількості кислій фосфатази у сироватці крові. У більшості тварин, яким вводили супозиторії «Полінфен» та препарат порівняння, передміхурова залоза була нормального вигляду, без осередків некрозу.

Під впливом супозиторіїв «Полінфен» з вмістом ЛЕОБ – 2,5; 5; 10; 15 мг відбувалося вірогідне зниження рівня лейкоцитів в крові та показника швидкості зсідання еритроцитів, зниження інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів, але вірогідне підвищення антиоксидантного захисту та активності кислій фосфатази в гомогенаті простати, і зниження в сироватці крові до рівня інтактного контролю, вірогідне збільшення масового коефіцієнту міхурцевої залози відбулося тільки під впливом супозиторіїв «Полінфен» з вмістом ЛЕОБ – 5 мг. Аналіз ефективності супозиторіїв «Полінфен» з різною концентрацією ЛЕОБ свідчить про відсутність дозозалежного ефекту препарату (збільшення дози до 15 мг не призводило до зростання ефекту).

Висновки. В умовах експериментального простатиту, викликаного кріотравмою, супозиторії «Полінфен» з вмістом ЛЕОБ 5 мг в свічці виявили виражену простатопротекторну активність, яка була на рівні препарату порівняння.

ВПЛИВ ТІОЦЕТАМУ НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ ГЛІЦЕРОЛОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

Геруш О.В., Геруш І.В., Горошко О.М., Кишкан І.Г., Паламар А.О.
Буковинський державний медичний університет

Покращення якості життя хворих на хронічні захворювання, подовження ремісії, усунення симптомів супутньої патології є одним із важливих завдань сьогodнішньої практичної медицини.

Розроблений впродовж останніх років вітчизняний лікарський комбінований препарат тіоцетам (корпорація «Артеріум»), який є комбінацією пірацетаму та тіотріазоліну, достатньо широко використовується в неврологічній, кардіологічній практиці та, на нашу думку, може бути використаний як препарат комплексного впливу не тільки на нервову, серцево-судинну системи, процеси метаболізму, але й впливу на нирки та водно-сольовий обмін в складі комплексної терапії.

Зважаючи на те, що одним із найбільш частих і небезпечних невідкладних станів, які можуть призводити до дисфункції життєво важливих органів і систем організму є гостра ниркова недостатність (ГНН), метою даного дослідження було з'ясувати характер впливу тіоцетаму на функцію нирок за умов даної патології (експериментальна модель ГНН – гліцеролова нефропатія) та можливість в майбутньому застосування препарату для лікування даного патологічного стану.

Експериментальні дослідження проведено на білих щурах. Тварин поділяли на контрольну та дослідні групи. Дослідним тваринам через 40 хв після моделювання ГНН внутрішньоочередивно вводили тіоцетам (125 мг/кг). ГНН викликали внутрішньом'язовим введенням 50% розчину гліцерину (8 мг/кг). Контрольним тваринам вводили аналогічний об'єм розчинника. Вплив препарату на функцію нирок у тварин досліджували на фоні об'ємної стимуляції (гідратації), яку досягали методом введення в шлунок через зонд водогінної води в об'ємі 5% від маси тіла. Вивчали вплив препарату в гострому експерименті після одноразового введення.

Отримані результати свідчать, що за умов експериментальної ГНН виникають типові порушення екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функції нирок. Вже через 24 год після моделювання патології у тварин, яким вводили гліцерин мала місце типова для даного ураження нирок олігурична стадія, яка характеризується зниженням діурезу (в 3,2 раза). Концентрація креатиніну у плазмі крові при цьому збільшувалася в 3,3 раза, відмічено також значне зростання концентрації білка в сечі, що вказує на пошкодження гломерулярного фільтру та проксимального відділу нефрона.

Одноразове введення тіоцетаму вже через 24 год після викликання ГНН призводило до певного відновлення функції нирок у дослідних тварин (діурез збільшувався у 2,4 раза, екскреції іонів натрію та калію в 3,2 та 2,1 раза відповідно, зростала екскреція креатиніну в 1,8 раза у порівнянні з показниками експериментальної модельної патології).

Таким чином, отримані дані експериментально обґрунтовують доцільність застосування тіоцетаму при ГНН, а також подальше більш глибоке вивчення препарату за умов даної патології.

ВИВЧЕННЯ СЕНСИБІЛІЗУЮЧОЇ ДІЇ НОВОГО ЗАСОБУ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ - КАПСУЛ “ГЕПАФІСАН”

Геруш О.В., Яковлева Л.В., Леницька О.Б.

Національний фармацевтичний університет, ЦНДЛ

Актуальність досліджень сенсibilізууючої дії нових лікарських засобів пояснюється неухильним зростанням частоти алергічних захворювань населення України. Особливого значення набуває ця проблема у зв'язку з тим, що багато препаратів мають такий побічний ефект як алергічна реакція.

Аналіз карт спонтанних повідомлень про побічні реакції ДФЦ протягом багатьох років свідчить про те, що дійсно алергічні реакції на лікарські засоби є домінуючими у структурі побічних реакцій. Тому проведення досліджень з метою визначення можливих сенсibilізууючих властивостей є обов'язковою вимогою ДФЦ МОЗ України при доклінічному вивченні нових лікарських препаратів.

Метою даної роботи стало дослідження сенсibilізууючої дії нового препарату - капсул “Гепифісан” - гепатопротектора рослинного походження, виробництва ВАТ „ХФЗ” Червона зірка”.

Здатність капсул “Гепифісан” індукувати алергічні реакції вивчали на моделях негайного та сповільненого типів. Дослідження проведені за допомогою тесту “Кон'юнктивальна проба”, моделі непрямой дегрануляції гладких клітин та активної шкірної анафілаксії. Капсули “Гепифісан” вивчали в умовнотерапевтичній дозі 108 мг/кг та в дозі, яка в 10 разів її перевищує – 1080 мг/кг. Експерименти проводили на 2-х видах тварин: 27-х мурчаках масою тіла 450-500 г (кон'юнктивальна проба), 550-600 г (активна шкірна анафілаксія) та 29-ти білих безпородних щурах масою тіла 180-200 г. Оскільки капсули “Гепифісан” призначені для перорального застосування, їх вводили тваринам перорально (мурчакам) та внутрішньошлунково (щурам).

Кон'юнктивальна проба поставлена на мурчаках, сенсibilізованих гепифісаном внутрішньошлунково протягом 14 днів. Облік результатів кон'юнктивального тесту, який проводили на 21-й день від початку сенсibilізації, свідчив про те, що у всіх дослідних тварин була відсутня алергічна запальна реакція слизової оболонки ока.

Здатність капсул “Гепифісан” індукувати появу гомоцитотропних антитіл вивчали в тесті непрямой дегрануляції гладких клітин. При внутрішньошлунковій сенсibilізації щурам вводили препарат щоденно протягом 14-ти днів. Результати проведеного експерименту свідчать про те, що введення капсул “Гепифісан” в дозах 108 та 1080 мг/кг не викликає накопичення в крові гомоцитотропних антитіл і, як наслідок, не призводить до сенсibilізації організму.

Наступна модель активної шкірної анафілаксії представляє собою реакцію капілярів шкіри на місці внутрішньошкірного введення антигену активно сенсibilізованим мурчакам. Капсули “Гепифісан” не викликають шкірні прояви анафілаксії, що свідчить про відсутність сенсibilізууючих властивостей препарату та здатності викликати анафілактичну реакцію.

На підставі вищенаведених даних можна стверджувати, що капсули “Гепифісан” при внутрішньошлунковому введенні в дозах 108 та 1080 мг/кг не проявляють сенсibilізууючих властивостей в тесті “Активна шкірна анафілаксія” та “Кон'юнктивальна проба”, а також на моделі непрямой дегрануляції мастоцитів. Таким чином, капсули “Гепифісан” можна рекомендувати у виробництво або клінічну практику, як новий препарат гепатопротекторної дії, який не виявляє антигенних властивостей.

ПРОТИАРИТМІЧНА АКТИВНІСТЬ ГЕРМАКОРДУ IN VITRO I IN VIVO

Годован В.В., Кресюн В.Й.

Одеський державний медичний університет

У структурі серцево-судинних захворювань порушення ритму серця посідають одне з провідних місць і є щорічно причиною раптової смерті тисяч людей. Сьогодні в арсеналі лікаря є досить багато протиаритмічних засобів для лікування тахіаритмій. Однак, жоден з них повністю не відповідає вимогам, які висуваються до сучасних протиаритмічних засобів (ефективність при різних видах аритмій, велика широта терапевтичної дії тощо). Перш за все, це пов'язане з великою варіабельністю даної патології, складними механізмами її виникнення. Крім того, самі протиаритмічні засоби мають аритмогенну активність і, навіть у разі фармакотерапевтичного успіху, можуть погіршувати прогноз хвороби. Тому створення нових протиаритмічних ЛЗ є актуальною задачею сучасної фармакології.

Метою даного дослідження було з'ясування протиаритмічної дії нової біологічно активної речовини (БАР) – гермакорду (магній-оксіетилідендифосфонатогерманату) в дослідях *in vitro*, так і *in vivo*. За допомогою методики MFF на препаратах ізольованої смужки папілярного м'яза серця морської свинки було встановлено, що гермакорд подовжував фазу реполяризації (тривалість τ_2) залежно від його концентрації та частоти стимуляції. Найбільш стабільні зміни значення тривалості τ_2 , при наростанні частоти стимуляції, були виявлені при концентрації гермакорду, яка дорівнювала 10-6 М/л. Позитивно характеризувало цю сполуку і те, що вона практично не впливала на фазу деполяризації (тривалості τ_1). Детальне вивчення впливу гермакорду на процеси реполяризації за динамікою змін співвідношення A2/A1 підтвердило дані, одержані при низьких частотах стимуляції. При збільшенні частоти стимуляції інтактного міокарда перфузія ізольованої смужки папілярного м'яза розчином Тіроде з додаванням гермакорду концентрацією 10-6 М/л призводила до більш швидкого і більш виразного зменшення співвідношення A2/A1, що свідчило про вирівнювання амплітуди скорочення незавершеної фази реполяризації до завершеної. З точки зору клініки, збільшення потенціалу дії, ефективного рефрактерного періоду без подовження періоду деполяризації — дуже важлива і цінна якість будь-якого протиаритмічного засобу. Це приводить до зменшення автоматизму, збудливості та провідності серцевої тканини і з успіхом може використовуватися для лікування хворих на такі види аритмій, що спостерігаються як при порушенні утворення імпульсу (ектопічні ритми, переважно обумовлені механізмом re-entry), так і порушенні провідності (різноманітні блокади тощо). Це підтверджується і виявленою у гермакорду за допомогою реєстрації серії скорочень ворітної вени у щурів властивістю впливати на пейсмейкерну активність, що виявляється синхронізацією ритму вторинних водіїв з ритмом основної частоти і приводить до нормалізації ритму скорочень.

Результати експериментів *in vitro* корелювали з даними, отриманими при профілактичному та курсовому введенні БАР щурам на тлі моделювання порушення серцевого ритму. На моделі аконітинової аритмії було встановлено, що гермакорд сприяв відновленню серцевого ритму. При цьому його профілактичне введення було удвічі ефективнішим, ніж лікувальне. На тлі сольової дієти введення даної сполуки вірогідно запобігало розвитку порушень ритму серця. На 14-ту добу спостереження у 2,5 рази, а на 28-му добу — у 5 разів зменшувалася кількість тварин з екстрасистолією та у 2–2,5 рази — із шлуночковою тахікардією. Середня тривалість шлуночкової тахікардії на 14-ту добу зменшувалася під впливом гермакорду вдвічі, а на 28-му добу — майже утричі, а фібриляції шлуночків взагалі не спостерігалось. Таким чином, як *in vitro*, так і *in vivo* гермакорд має виразну протиаритмічну активність.

ВПЛИВ ПОХІДНОГО 17 β -ЕСТРАДІОЛУ - СПОЛУКИ ПЕ0607 НА ОКСИДАНТНИЙ СТАТУС МІТОХОНДРІЙ СЕРЦЯ У ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Горбенко Н.І., Таран К.В., Іванова О.В., Боріков О.Ю., Яременко Ф.Г.

Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України

Згідно з даними широкомасштабних епідеміологічних досліджень, дефіцит естрогенів у жінок під час менопаузи асоціюється з негативним впливом на серцево-судинну систему та прискореним атеросклерозом. В той же час питання про можливе застосування гормонально-замісної терапії з метою запобігання серцево-судинних захворювань залишається відкритим через неоднозначність висновків окремих експериментальних та клінічних досліджень. На сьогодні як альтернативний метод профілактики кардіоваскулярної патології у жінок після менопаузи розглядають використання селективних модуляторів естрогенних рецепторів, які позитивно впливають на мітохондріальну функцію в серці та судинах без високого ризику розвитку побічних ефектів. Мета роботи – визначення впливу оригінального похідного 17 β -естрадіолу – сполуки ПЕ0607 на оксидантний статус мітохондрій серця у оваріектомованих щурів із інсулінорезистентністю, індукованою високожировою дієтою (ВЖД) та дексаметазоном (Д). Дослідження проведено на статевозрілих щурах лінії Вістар. Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оваріектомії під легким ефірним наркозом. Експериментальні тварини були розподілені на 3 групи: інтактні щури (I, n=6); оваріектомовані щури із інсулінорезистентністю, індукованою ВЖД (білки, вуглеводи, жири складала 4,9; 26,4; 68,8 %, відповідно, від загальних калорій) та Д (і.р. у дозі 1 мг/кг маси тіла протягом 5 діб), які отримували плацебо (ОВ+Д, n=6) та сполуку ПЕ0607 (ОВ+Д+ПЕ, n=6). Стан глюкозного гомеостазу оцінювали наприкінці експерименту за показниками базальної глікемії та під час внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (3 г/кг маси тіла). Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів визначали за рівнем гідроперекисів, а стан антиоксидантної системи оцінювали за вмістом відновленого глутатіону та активністю глутатіонпероксидази в мітохондріях серця. У результаті проведеного дослідження було встановлено, що введення ВЖД+Д експериментальним щурам спричиняє розвиток інсулінорезистентності та інтолерантності до вуглеводів, про що свідчило зменшення коефіцієнта чутливості до інсуліну майже вдвічі ($p<0,05$) та підвищення площини під глікемічними кривими під час проведення тесту толерантності до глюкози ($p<0,05$) відносно показників інтактного контролю. Розвиток інсулінорезистентності у оваріектомованих тварин супроводжувався підвищенням вмісту гідроперекисів в мітохондріях серця (ОВ+Д: $10,54\pm 1,03$ vs I: $6,90\pm 0,58$ нмоль/мг білка, $p<0,05$) та пригніченням глутатіон-залежної ланки антиоксидантного захисту, що підтверджувалося зниженням вмісту відновленого глутатіону (ОВ+Д: $8,58\pm 1,68$ vs I: $12,04\pm 1,34$ нмоль/мг білка, $p<0,05$) та активності глутатіонпероксидази (ОВ+Д: $11,52\pm 1,06$ vs I: $14,74\pm 1,66$ нмоль/хв/мг білка, $p<0,05$) в мітохондріях серця. Використання сполуки ПЕ0607 призводило до нормалізації порушеної толерантності до вуглеводів ($p<0,05$), поліпшення чутливості до інсуліну ($p<0,05$) та зниження виразності оксидативного стресу в мітохондріях за рахунок зменшення вмісту гідроперекисів (ОВ+Д+ПЕ: $6,77\pm 0,47$ нмоль/мг білка, $p<0,05$), підвищення вмісту відновленого глутатіону (ОВ+Д+ПЕ: $13,28\pm 1,64$ нмоль/мг білка, $p<0,05$) та активності глутатіонпероксидази (ОВ+Д+ПЕ: $17,07\pm 1,41$ нмоль/хв/мг білка, $p<0,05$). Профілактичне введення сполуки ПЕ0607 у оваріектомованих тварин із інсулінорезистентністю поліпшує чутливість до інсуліну та толерантність до вуглеводів, а також знижує виразність оксидативного стресу в мітохондріях кардіоміоцитів. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого дослідження сполуки ПЕ0607 як потенційного кардіопротекторного засобу для корекції постменопаузального метаболічного синдрому.

ВПЛИВ ЛІПОФЛАВОНУ НА ФІБРИНОЛІТИЧНУ ТА ПРОТЕОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ У РІДИНАХ ОРГАНІЗМУ ТА ТКАНИНІ НИРОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Горошко О.М., Заморський І.І., Геруш О.В., Зеленюк В.Г., Ковальський М.Й.

Буковинський державний медичний університет

Нирки є важливим гомеостатичним органом, інкреторна діяльність яких забезпечує підтримання систем гемостазу і, зокрема, фібринолітичну та протеолітичну активності у тканинах та рідинах організму.

При захворюваннях нирок поряд із порушенням їх екскреторної діяльності спостерігаються порушення агрегатного стану крові, системи фібринолізу та протеолізу. Відкладення фібрину в клубочках нирок, яке може відбуватися при певній нирковій патології, в свою чергу викликає закупорку гломерулярних капілярів і порушує функції ниркових клубочків. Тісний зв'язок системи фібринолізу з функціональною активністю нирок підтверджує також той факт, що в нирках синтезується найбільш реакційноздатний активатор плазміногену – урокіназа.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу ліпофлавонолу на активність фібринолізу та протеолізу в плазмі крові та сечі, а також у тканині нирок лабораторних щурів за умов експериментальної «гліцеролової моделі» гострої ниркової недостатності (ГНН). Препарат вводили одноразово внутрішньоочеревинно через 40 хв після введення гліцерину у дозі 8 мг/кг у перерахунку на кверцетин.

При дослідженні гліцеролової моделі ГНН було виявлено, що зміни стану крові відбуваються при різкому пригніченні плазматичного фібринолізу: сумарна активність плазми крові знижувалась у 1,2 раза на 12 год та в 1,7 раза на 24 год експерименту, зменшувалась інтенсивність неферментативного фібринолізу. На 12 та 24 год відмічалось також зменшення фібринолітичної активності сечі в 1,1 та в 1,6 раза відповідно. Активність процесів фібринолізу в тканині нирок при гліцероловій ГНН пригнічувалась у 1,3 раза на 12 год та майже в три рази на 24 год експерименту. За умов гліцеролової ГНН показники активності фібринолізу зменшувались, ймовірно, внаслідок пошкодження проксимальних відділів канальців нефрона та зменшення синтезу чи активності урокінази.

Показники протеолітичної активності за даних умов експерименту в досліджуваних рідинах та тканині нирок також зменшувались, що можна пояснити зменшенням фібринолітичної активності, оскільки ферменти фібринолізу мають здатність активувати процеси протеолізу.

При застосуванні ліпофлавонолу за умов ГНН виявлено відновлення сумарної фібринолітичної активності, її показники зростали на 12 та 24 год експерименту у плазмі крові у 2,1 та 4,1 раза, у сечі – 2,2 та 2,7 раза, тканині нирок у 1,6 та 4,1 раза відповідно. Слід відмітити, що ферментативна активність при застосуванні ліпофлавонолу була помітно вищою показників контрольної групи тварин. Ліпофлавонон сприяє також відновленню протеолітичної активності в організмі тварин з ГНН, відновлює колагенолітичну активність як у рідинах організму (плазма крові і сеча), так і у тканині нирок тварин.

Посилення фібринолізу та протеолізу під впливом ліпофлавонолу може мати значення для профілактики уротромбозу, попередження приєднання вторинної інфекції, зберігання пасажу рідини нирковими канальцями та іншими ділянками сечовивідної системи.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНІ ОСНОВИ СТВОРЕННЯ, ВИВЧЕННЯ ТА ВПРОВАДЖЕННЯ В МЕДИЧНУ ПРАКТИКУ МЕТАБОЛІТНИХ ТА МЕТАБОЛІТОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ

Горчакова Н.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Метаболітні та метаболітотропні препарати широко призначають в якості препаратів супроводження завдяки високій ефективності та незначній токсичності. На кафедрі фармакології та клінічної фармакології НМУ визначені фізико-хімічні, квантово-хімічні, фізіологічні, біохімічні, гістохімічні механізми дії метаболітних і метаболітотропних сполук (нікотинамід, кверцетину, тіотриазоліну та інших похідних триазолу, таурину, ацетилцистеїну, яктону, похідних кислоти глутамінової, кораргіну – похідного аргініну). Фізико-хімічні властивості сполук вивчали на підставі утворення комплексів з компонентами біомембран, а також кореляційному аналізу комплексоутворюючих характеристик з електронними і енергетичними характеристиками досліджуваних лікарських засобів.

Завдяки квантово-хімічним експериментам визначені електронні характеристики цих молекул, значення кутів між зв'язками, розподіл електронної щільності зовнішніх валентних електронів, розподіл електростатичного потенціалу в молекулах, загальну енергію молекул, електронну енергію, енергію між'ядерної взаємодії, заряди на атомах, значення дипольного моменту молекули, локалізацію та енергії вищої зайнятої і нижчої вакантної молекулярних орбіталей, значення абсолютної жорсткості методом РМЗ.

Завдяки дослідженням виділені структури сполук, що приймають участь у формуванні зв'язків з рецепторами та елементами біомембран. За допомогою програми PASS Inet проведений прогноз активності метаболітних та метаболітотропних речовин. Їх органопротекторні властивості визначали при інтоксикації протитуберкульозними (ізоніазид, піразинамід, рифампіцин) засобами, фторидними (натрію фторид, фторурацил) сполуками, при антрациклінових кардіоміпатіях, гемічній, гістотоксичній, гіпоксичній гіпоксіях, при вазопресиново-му коронарозпазмі, серцево-судинній недостатності гемодинамічного типу у щурів з генетичною спонтанною артеріальною гіпертензією.

Вплив біологічно-активних сполук на діяльність серця і показники системної гемодинаміки тварин визначали за допомогою приладу «Monitoring System Hewlet Packard, Viridia», вимірювання артеріального тиску на хвості щурів проводили методом плетизмографії.

В міокарді та печінці щурів, а також у плазмі крові визначали вміст аденілових нуклеотидів, креатинфосфату, лактату, малату, ізоцитрату, пірувату, активність малатдегідрогенази, функцію мітохондрій. Для визначення стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу встановлювали вміст ТБК-активних продуктів (малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів), маркерів окислювальної модифікації білка (альдегідфенілгідрозонів, карбоксилфенілгідрозонів), активність супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази. Проводили також морфологічні та гістохімічні дослідження. Визначали показники цитолізу – активність аланін- та аспартатамінотрансфераз, лужної фосфатази.

Метаболітотропні засоби диференційовано реалізували цитопротективну, в тому числі кардіо- і гепатопротекторну активність і можуть бути включені в комплексну фармакотерапію туберкульозу, онкологічних, гематолічних захворювань, фторидних інтоксикацій, артеріальної гіпертензії завдяки встановленому органопротекторному впливу.

ВПЛИВ ГІДРОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ З КОРИ ОСИКИ НА БОЛЬОВУ РЕАКЦІЮ У ЩУРІВ В ТЕСТІ "TAIL-FLICK"

Гращенко С.А., Юдкевич Т.К.

Національний фармацевтичний університет

Актуальним питанням сучасної фармакології є створення нових лікарських засобів, які направлені на усунення болю або на його зниження. З цієї точки зору перспективним напрямком є пошук та розробка речовин з анальгетичною активністю на основі рослинної сировини. На кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом проф. Ковальова В.М., був розроблений гідрофільний екстракт з кори осики, яка здавна застосовується в народній медицині як знеболюючий засіб.

Метою роботи стало дослідження передбачуваної анальгетичної активності екстракту з кори осики (ЕКО) у порівнянні з диклофенаком натрію на моделі "tail-flick" (термічного подразнення хвоста у щурів). Дослідження проводили на білих безпородних щурах самицях масою 180-200 г. Вивчення можливого анальгетичного ефекту (АЕ) проводили шляхом визначення латентного періоду (ЛП), безпосередньо після введення досліджуваних об'єктів. Тварин для експерименту набирали після попереднього тестування ЛП. Тварин, у яких ЛП перевищував 8 секунд, до експерименту не включали. Було проведено дві серії досліджень. В 1-й серії вивчали анальгетичний ефект диклофенаку натрію у дозі 5 мг/кг, в 2-й серії – екстракту з кори осики у дозах 10, 25 та 50 мг/кг.

Досліджувані засоби тваринам вводили внутрішньошлунково 1 раз за 15 хвилин до проведення основного тестування. В кожній серії експериментів включали контрольну групу, якій внутрішньошлунково вводили розчинник у еквівалентному об'ємі. Як маркер ефективності фармакологічних агентів визначали зникнення або зменшення синдрому болю та його тривалість. Анальгетичний ефект визначали за тривалістю ЛП у динаміці, через 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 та 240 хвилин після введення досліджуваних об'єктів. Сумарний АЕ виражали через площу під кривою «час-ефект». Анальгетичну активність (АА) досліджуваних об'єктів розраховували у відсотках від значення контрольної групи, яке приймали за 100% за показником площі під кривою. Достовірність отриманих даних оцінювали за допомогою програми «Statistica 6.0», користуючись критеріями Н'юмана-Кейлса, LSD, Mann-Whitney.

В дослідах 1-ої серії було встановлено, що диклофенак натрію в дозі 5 мг/кг виявляє виражений анальгетичний ефект. Вже на 15 хв. зареєстровані значення ЛП, які чітко прямують до статистичних відхилень стосовно вихідних даних. На 60 хвилині АЕ диклофенаку натрію був максимальним і склав 47%. Анальгетична активність диклофенаку натрію становила 67 %. Екстракт з кори осики у представленому діапазоні доз викликає достовірне збільшення ЛП больової реакції на подразнення хвоста на 30 хвилині тесту і виявляє дозозалежний анальгетичний ефект. В дозі 10 мг/кг АЕ тривав 2,5 години (практично до 180 хвилин), при збільшенні дози до 25 мг/кг - АЕ тривав на 30 хвилин більше (3 години). У дозі 50 мг/кг ЕКО виявив АЕ на рівні дози 10 мг/кг. При цьому ЛП продовж тестування більш виразніше спостерігався у дозі 25 мг/кг, перевищуючи значення вихідних даних в середньому в 1,45 разу (у дозах 10 та 50 мг/кг – в 1,35 разу). Найбільшу АА також встановлено у дозі 25 мг/кг (34%), у дозах 10 та 50 мг/кг АА була на рівні 24 і 26% відповідно.

Таким чином, в результаті проведених досліджень була встановлена ефективна доза ЕКО – 25 мг/кг, як така, що виявляє найбільшу анальгетичну активність та заслуговує на увагу при створенні нових лікарських засобів на її основі.

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЙРОТРОПНИХ ТА НЕЙРОТОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СПОЛУКИ ФП-8

Григор'єва Т.І., Шарикіна Н.І., Пишель В.Я., Сироватська Л.П., Овінова Г.В.
ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України»

Вивчення нешкідливості нових лікарських засобів, зокрема потенційних протипухлинних препаратів – один з найважливіших розділів доклінічного дослідження. Враховуючи особливості застосування таких сполук, в тому числі необхідність їх тривалого введення, обов'язковою вимогою повинно бути дослідження впливу зазначених засобів на стан органів та систем, зокрема нервової.

Досліди проведені на білих щурах, яких утримували у стандартних умовах. Сполуку ФП-8 вводили в дозі 100 мг/кг внутрішньоочеревинно, 4 введення через 72 год. Оцінку функціонального стану цнс проводили за шкалою «stroke-index». Ступінь важкості патологічних змін оцінювали сумарним показником психосоматичного статусу тварин (індексом Мак-Гроу). В якості проявів неврологічного дефіциту визначали повну або часткову відсутність основних безумовних рефлексів – рогівкового, хапального, рефлекса відсмикування хвоста та/або задньої лапи, рефлекса перевертання, а також адекватної реакції на звуковий подразник (здригання). Спонтанну рухову активність (СРА), орієнтовно-дослідницькі (ОДР), емоційні та вегетативні реакції тварин вивчали за методом G.S. Hall. Тестування здійснювали до початку експерименту та протягом дослідження після кожного введення досліджуваної речовини. Спостереження за кожною твариною проводили на протязі 6 хв, в той самий час доби – з 11.00 год до 13.00 год.

Результати реєстрації сумарних показників психосоматичного статусу тварин в контрольній та дослідній групах вказують на те, що сполука ФП-8 при багаторазовому введенні практично не впливає на функціональний стан центральної нервової системи щурів.

Розбіжності між сумарними показниками психосоматичного статусу інтактних та дослідних щурів несуттєві, їх можна віднести до легкого ступеня (менше 5 балів за шкалою Мак-Гроу). Для переважної більшості тварин обох груп характерне повне збереження основних рефлексів. Виняток складає лише хапальний рефлекс та рефлекс відсмикування хвоста (задньої лапи), які в одиничних спостереженнях відтворювались частково. При цьому розбіжностей між показниками збереження рефлексів у щурів контрольної та дослідної груп не було виявлено.

Суттєвих змін спонтанної рухової активності та емоційно-поведінкових реакцій тварин після введення ФП-8 за оптимальною лікувальною схемою в умовах динамічної реєстрації у „відкритому полі” не було відмічено.

Визначення мінімальної нейротоксичної дії сполуки ФП-8 проводили на мишах-самцях з масою тіла (20-25) г за допомогою методу обертаючого стрижня („ротород-тест”), міорелаксуючу дію визначали за допомогою проби з натягнутим дротом. Сполуку ФП-8 вводили внутрішньоочеревинно в дозі 90 мг/кг за оптимальною схемою - 4 введення через 96 год (дослідна група). Контрольні миші отримували фізіологічний розчин натрію хлориду в тому ж об'ємі, що і ФП-8. Ознакою нейротоксичного впливу препарату вважали неможливість тварини утримуватись на стрижні, проявом міорелаксуючої дії - неспроможність тварин на протязі 5 с підтягнутися та ухопитися задніми лапами за дріт.

За результатами проведених досліджень не виявлено відхилень у мишей контрольних та дослідних груп, тобто внутрішньоочеревинне введення сполуки ФП-8 за оптимальною схемою не викликає нейротоксичного ефекту, не виявляє міорелаксації.

ДОСЛІДЖЕННЯ КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ФОСФОРИЛЬОВАНОГО УРАЦИЛУ

Григор'єва Т.І., Шарикіна Н.І., Ризниченко А.В., Григор'єва К.В.

ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України»

Враховуючи особливості застосування протипухлинних засобів, зокрема необхідність їх тривалого введення, одним із важливих розділів доклінічного дослідження є вивчення нешкідливості нових препаратів, їх впливу на стан органів та систем.

В даній роботі представлені результати дослідження функціональної активності серцево-судинної системи тварин в умовах введення створеного в ДУ ІФТ АМНУ потенційного протипухлинного засобу - фосфорильованого урацилу ФП-8 за стандартною схемою.

Досліди проведені на білих щурах масою тіла (150,0 – 200,0) г та кролях масою тіла (2,5 – 3,0) кг. Використано метод електрокардіографії, незамінний в діагностиці порушень ритму серцевих скорочень, провідності, гіпертрофії серцевого м'яза, ішемічної хвороби та ін. Сполуку ФП-8 вводили щурам внутрішньоочеревинно в дозі 100,0 мг/кг (4 введення через 72 год), кролям в крайову вену вуха в дозі 31,0 мг/кг (4 введення через 72 год).

Контрольні тварини отримували 0,9 % розчин натрію хлориду в еквівалентних кількостях. Запис електрокардіограми проводили у II відведенні за стандартною методикою за допомогою одноканального електрокардіографа ЕК1Т-03М та цифрового електрокардіографа Heart Mirror 1 ІКО (Венгрія). Для оцінки можливих змін визначали регулярність серцевих скорочень, амплітуду зубців Р, R та Т, величину інтервалів PQ, QT, шлуночкового комплексу QRS.

Отримані дані свідчать, що введення сполуки ФП-8 за стандартною схемою не призводить до порушень ритму серцевих скорочень, не викликає екстрасистолії.

Відомо, що найбільш вірогідним показником кардіотоксичності лікарських засобів є подовження інтервалу QT, що є результатом збільшення тривалості потенціалу дії, який проходить по шлуночках серця, відображенням дії лікарського засобу на кардіоміоцити, показником функціональної компенсації токсичних змін клітинних мембран.

В наших дослідженнях у щурів мала місце лише тенденція до послідовного зростання тривалості QRS після кожного введення сполуки ФП-8 (на 6 – 7 %), що може характеризувати уповільнення збудження шлуночків. У кролів не виявлено вірогідних змін інтервалів PQ, QT, комплексу QRS, що свідчить про відсутність порушень атріовентрикулярної провідності, ішемії, дистрофічних змін в міокарді.

Мало місце зменшення частоти серцевих скорочень після третього введення сполуки (до 29 %), збільшення амплітуди зубців R і T (на 30 %). Проте після закінчення введення сполуки ФП-8 досліджені показники повертались до вихідного рівня.

Такі дані можуть бути свідченням змін тону парасимпатичної нервової системи, розвитку пристосувальних реакцій у відповідь на втручання, відображенням покращення енергозабезпечення міокарду в умовах зменшення частоти серцевих скорочень та зменшення споживання енергії на протязі серцевого циклу.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють вважати, що сполука ФП-8 при введенні за оптимальною схемою не виявляє кардіотоксичної дії.

ДОСЛІДЖЕННЯ КАПІЛЯРОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ОРИГІНАЛЬНОГО СИРОПУ ДЛЯ ПЕДІАТРІЇ

Гудзенко О.П., Немятих О.Д., Кулдиркаєва К.В.
Луганський державний медичний університет

Останнім часом спостерігається стрімке зростання кількості захворювань та патологічних станів, обумовлених порушенням проникності та стійкості гемато-паренхиматозних бар'єрів, в тому числі капілярів.

Останнє обумовлено рядом численних інфекційних, запальних, токсико-алергічних процесів, а також функціональних зсувів в центральній нервовій, кровоносній та ендокринній системах. Особливо гострою ця проблема представляється для педіатрії, де відзначається повна відсутність дитячих лікарських форм.

Все вищезазначене є підґрунтям для створення нових вітчизняних препаратів, що володіють капілярозміцнюючою дією.

Метою даної роботи було дослідити вплив оригінального дитячого сиропу на основі смородини чорної та етамзилату на міцність капілярів щурів та морських свинок в умовах патологічно зниженої резистентності.

Досліди проведені на статеві незрілих (1 міс) щурах масою 40-50 г та гладкошерстих морських свинках (1,5 міс) масою 300-310 г. Тварини були поділені на 4 групи: першу групу склали інтактні щури та свинки, другу - контрольні (підвищена ламкість капілярів+вода очищена), третю – референтні (підвищена ламкість капілярів+аскорутин) та четверту – дослідні тварини (підвищена ламкість капілярів+досліджуваний сироп).

Експериментальною моделлю був патологічний процес, що розвивається у тварин через 14 діб на фоні Р (щури) - та С,Р (морські свинки) - дефіцитної дієти (молочно-вівсяний корм). Оригінальний сироп тварини отримували починаючи з 15 доби протягом двох тижнів в дозі 45 (щури) та 29 мг/кг (морські свинки), референтний препарат (аскорутин) – за аналогічною схемою в дозі 18 (щури) та 11 мг/кг (морські свинки).

Капіляротропні властивості визначали пробою Нестерова шляхом створення на ділянці ($d=2$ см) шкіри щурів та морських свинок негативного тиску (0,06 МПа) з наступним підрахунком кількості петихій.

Отримані дані свідчать, що кількість геморагій в інтактній серії протягом всього періоду спостереження склала в середньому 10 та 8 у щурів та морських свинок, відповідно. Встановлено, що вплив моделюємої патології реалізується різким (більше, ніж у 2 рази) підвищенням ламкості та проникності капілярів, що відображається на збільшенні значень аналізованого показника у тварин контрольної групи до 21, 24, 26 (щури) та 26, 66, 95 (морські свинки) петихій через 14, 21 та 28 днів з моменту моделювання патології, відповідно.

Капіляропротекторна активність оригінального сиропу реалізується істотним зменшенням (порівняно з контролем) кількості геморагій: число шкіряних крововиливів склало 15 та 10 (щури), а також 15 та 8 (морські свинки) петихій через 7 та 14 діб з моменту початку введення досліджуваного засобу, відповідно. Варто зазначити, що в умовах експериментальної моделі, яка виключає надходження в організм одразу двох ключових компонентів, обумовлюючих стійкість аргірофільного футляру, дія оригінального сиропу перевершує подібну у референтного засобу на 7-50% у вивчаємій динаміці.

Таким чином, результати проведених досліджень дозволяють дійти висновку про виражену капілярозміцнюючу активність досліджуваного засобу, що підкреслює вагомість та обґрунтовує перспективність подальших досліджень.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИКОНВУЛЬСИВНОЇ АКТИВНОСТІ ФЛОКАЛІНУ

Денисюк О.М., Степанюк Г.І.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Проблема цереброваскулярних захворювань та їх наслідків є дуже актуальною на сьогоднішній день, що можна пояснити збереженням високого рівня захворюваності, смертності та інвалідизації населення при цій патології (Мищенко Т.С., 2006. Захаров В.В., 2006).

Одними із ускладнень, які можуть виникати як в перші години розвитку мозкової катастрофи, так і у віддаленому періоді, є судомні напади різного ступеня вираженості. Зустрічаються вони, за даними різних авторів, у 3-5% хворих (Виберс Д.О. и др., 2005). Зважаючи на це, представлялось доцільним простежити наявність протисудомної активності у флокаліну (N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметоприл-N''-ціаногуанідин), який володіє судинорозширюючою і анигіпоксичною активностями та захисною дією на ішемізований мозок.

Мета дослідження.

Дослідити антиконвульсивну активність зазначеної сполуки в порівнянні з карбамазепіном на моделі коразолових та кордіамінових судом у щурів.

Матеріали та методи дослідження.

Досліди проведено на 42 білих нелінійних щурах масою 160-200 г. Судомні стани відтворювали на кордіаміновій (300 мг/кг підшкірно однократно) та коразоловій (80 мг/кг підшкірно однократно) моделях. Флокалін (1 мг/кг підшкірно) вводили за 30 хв, а карбамазепін (62 мг/кг внутрішньошлунково) - за 60 хв до введення конвульсантів. Наявність антиконвульсивної дії та ступінь її вираженості оцінювали за динамікою латентного періоду, тривалістю судом та наявністю летальності тварин.

Результати.

Проведене дослідження показало, що превентивне введення еталонного антиконвульсанта карбамазепіну мало виразну протисудомну дію на моделі коразолових судом. Про це свідчить вірогідне збільшення латентного періоду і скорочення тривалості судом у тварин відповідно на 188% і 61% порівняно з тваринами контрольної групи. Аналогічна дія спостерігалась і на моделі кордіамінових судом: латентний період подовжувався на 84%, а тривалість судом зменшувалась на 64% ($p < 0,05$).

Досліджувана сполука при завчасному введенні в організм, як і референс-препарат, викликала протисудомну дію на обох моделях, на що вказувало збільшення латентного періоду порівняно з контролем в середньому на 49% ($p < 0,05$) при кордіамінових судамах і на 78% ($p < 0,05$) при коразолових.

Водночас на тлі флокаліну фіксувалося зменшення часу тривалості судом на 38% і 49% ($p < 0,05$) на кордіаміновій і коразоловій моделях відповідно. Слід зазначити, що на моделі коразолових судом в контрольній групі мала місце летальність (загинуло 2 тварини із 7). Застосування досліджуваної сполуки, як і карбамазепіну, запобігало цьому ускладненню.

Висновки.

Таким чином, встановлено, що флокаліну (1 мг/кг) притаманна антиконвульсивна дія, за величиною якої він дещо поступається карбамазепіну (62 мг/кг) у спроможності запобігати виникненню судом та зменшувати їх тривалість на обох моделях судомних станів. Разом з тим можна зазначити, що досліджувана сполука дещо перевершує еталонний антиконвульсант в активності, оскільки використовувалась в значно меншій дозі.

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ЩУРІВ З АБСОЛЮТНОЮ ІНСУЛІНОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИРОДНОГО АНТИОКСИДАНТА –РЕКСОД

Деримедвідь Л.В., Бухтіярова І.П.

Національний фармацевтичний університет,
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

В сучасній ендокринології однією з актуальних проблем є проблема адекватної фармакокорекції цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень, у тому числі, й ангіопатій. Одним із механізмів розвитку ангіопатичних розладів при цукровому діабеті є надмірна активація процесів вільнорадикального окислення (ВРО).

Як відомо, індукований гіперглікемією оксидативний стрес спричиняє ендотеліальні дисфункції, активацію тромбоцитів та моноцитів, проліферацію гладко-м'язових волокон, що призводить до розвитку діабетичних ангіопатій. Головна роль у захисті клітин від активних форм кисню, що призводять до ВРО, відводиться ферменту-антиокиснику – супероксиддисмутази (СОД), яка перетворює супероксидний аніон-радикал ($O_2^{\bullet-}$) у менш реакційно-спроможний перекис водню. СОД є єдиним серед відомих антиокисних ферментів, що безпосередньо забезпечують обрив вільно-радикальних реакцій у клітках аеробних організмів на так званій “нульовій” стадії ВРО.

Метою даної роботи було дослідження ангіопротекторної та цукрознижуючої активності препарату рекомбінантної супероксиддисмутази (рексоД), отриманої методом генної інженерії з культури штаму дріжджів - продуцентів *Sacharomycess cerevisie* Y-213Ч. Дослідження проводили на моделі дитизонового діабету у кролів, який спричиняє розвиток абсолютної інсулінової недостатності (АІН).

Як відомо, дитизон являє собою 8-гідроксибензопіридин, який здатен утворювати хелатні комплекси з цинком та індукувати інсулін-залежний цукровий діабет. Індукцію АІН проводили на самцях кролів породи "Шиншила" вагою 2,3 - 2,7 кг шляхом внутрішньочеревиного введення дитизону в дозі 35 мг на кг маси тіла.

До груп тварин з АІН були включені кролі, у яких базальна глікемія перевищувала 14 ммоль/л. РексоД водили внутрішньом'язово у дозі 65 мкг/кг (ED_{50} за антиокислювальною дією) кролям з АІН двічі на добу протягом 2 місяців. У якості препарату порівняння за антиокислювальною дією використовували α -токоферола ацетат, який вводили у дозі 50 мг/кг внутрішньом'язово в аналогічному режимі. Контрольна група тварин отримувала за аналогічною схемою еквівалентний об'єм фізіологічного розчину. Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії.

У результаті проведеного експерименту встановлено, що у контрольних тварин з АІН, протягом 2 місяців після індукції діабету зберігалася виразна базальна гіперглікемія (понад 20 ммоль/л). Застосування рексоД вже через 6 тижнів привело до зниження базальної гіперглікемії на 36% відносно вихідного рівня, яке посилювалося протягом останніх двох тижнів та досягало 57% через 8 тижнів від початку експерименту.

Токоферола ацетат протягом перших 4-х тижнів майже не впливав на показники базальної глікемії, а починаючи з 7 тижня на фоні застосування токоферола починається зменшення глікемії, яке на 8 тиждень досягає 65% від початкового рівня.

Таким чином, дослідження доказало ефективність застосування природних антиоксидантів при абсолютній інсуліновій недостатності.

ДОЦІЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ НОВОЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ З КЛАСУ ОКСИЕТИЛІДЕНДИФОСФОНАТОГЕРМАНАТІВ

Дерун І.В.

Одеський державний медичний університет

Загальновідомим в медичній практиці є значне переважання явищ недостатчі такого життєво необхідного мікроелементу, як цинк над підвищеною його кількістю в організмі людини у різному віці.

Цинк відіграє певну роль в підтримці мембранних структур, має ліпотропний ефект, а цинквмісні метало-ферменти (алкогольдегідрогеназа, карбоксипептидаза А, карбоангідраза та ін.) впливають на метаболізм вуглеводів, ліпідів, білків та нуклеїнових кислот. У взаємодії з ферментами, гормонами та вітамінами, цинк здійснює значний вплив на фундаментальні життєві процеси: кровотворення, розмноження, ріст та розвиток організму, обмін вуглеводів, білків та жирів, окислювально-відновні процеси, енергетичний обмін.

Доклінічні та клінічні випробування різних органічних та комплексних германійвмісних сполук показали, що вони позитивно впливають на організм, маючи різносторонні фармакодинамічні властивості, в тому числі протипухлинну, імуномодулюючу, противірусну, нейро-, кардіо-, гепатопротекторну, антигіпоксичну, детоксикаційну, мембранопротекторну та ін.

Висока фармакологічна активність як метал-іона, так і ліганда у переважній більшості випадків виявляється саме у складі комплексних сполук, оскільки живий організм є злагоджено діючою полілігандною системою.

Серед речовин з високими комплексоутворюючими властивостями одне з провідних місць займає оксietiлiдендифосфoнова кислота (ОЕДФ), яка, поряд з низькою токсичністю, має високу біологічну активність, а її препарати широко застосовуються у клінічній практиці як регулятори мінерального обміну, протипухлинні та противірусні засоби, антидоти при отруєнні токсичними і радіоактивними елементами тощо.

У зв'язку з цим, цілеспрямованим синтезом була створена нова комплексна біологічно активна речовина (БАР) – германієва сіль дифосфoнoвoї кислоти з мікроелементом – цинком. Першим етапом вивчення фармакологічної активності нової БАР було визначення її гострої токсичності.

Дослідження були проведені на щурах лінії Вістар при трьох шляхах введення: внутрішньоочеревинному (в/о), підшкірному (п/ш) та пероральному (п/о) шляху. Критерієм гострої токсичності нового БАР слугувала середня летальна доза (ЛД₅₀), яка визначалась за методом В.В.Прозоровського (1963).

Визначення нешкідливості нової БАР в гострому експерименті на щурах виявило, що середня летальна доза (ЛД₅₀) при в/о шляху введення склала 266,3 (178,3÷354,3) мг/кг, при п/ш шляху - 582,3 (493,6÷670,9) мг/кг, а при п/о шляху - 3244,4 (2495,7÷4217,8) мг/кг. Згідно з класифікацією К. К. Сидорова (1973) нова германієва БАР при в/о та п/ш шляху введення щурам може бути віднесена до ІV класу токсичності, тобто до малотоксичних сполук, а при п/о введенні до V класу. Така відмінність у показниках може бути пов'язана з пресистемним метаболізмом даної сполуки при пероральному шляху введення, що диктує доцільність подальшого вивчення.

ДОСЛІДЖЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ У ПОХІДНОГО 4-ОКСОХІНАЗОЛІНУ (СПОЛУКИ ПК-66) В УМОВАХ КАРДІОГЕННОГО ШОКУ

Джигалюк О.В., Ходаківський О.А., Степанюк Г.І., Рябоха О.С.
Вінницький національний медичний університет ім. М.І Пирогова

На сьогоднішній день відомий широкий арсенал лікарських засобів для лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) (вазодилататори, β -адреноблокатори, антигіпоксанти та ін.). Однак, вони не завжди задовольняють потребам клініцистів через недостатню ефективність та наявність побічних ефектів. Крім того, переважна більшість з них закордонного виробництва, що зумовлює їх значну собівартість. Тому, пошук нових речовин із кардіопротекторними властивостями, які б могли стати основою для створення нового вітчизняного лікарського засобу є актуальною задачею фармакології. В цьому плані нашу увагу привернуло похідне 4-оксохіназоліну (сполука ПК-66), якому притаманна актопротекторна та церебропротекторна дії, які обумовлені наявністю у неї антигіпоксичного ефекту та спроможності стимулювати кровопостачання головного мозку. Саме тому, цікавим було оцінити дію сполуки ПК-66 в умовах гострої ішемії міокарду.

Мета дослідження. Оцінити ефективність похідного 4-оксохіназоліну (сполуки ПК-66) на моделі кардіогенного шоку (КШ) на предмет з'ясування наявності у неї кардіопротекторного ефекту.

Матеріали та методи. Експерименти проведено на 80 нелінійних щурах-самцях обох статей масою 160-170 г. КШ моделювали внутрішньоочеревинним (в/о) введенням шурам 0,18 % розчину адреналіну гідрохлориду (0,05 мл/кг). Ефективність сполуки ПК-66 досліджували у дозах 3; 5; 10 та 15 мг/кг. Референс-препаратами слугували мексидол (100 мг/кг), тіотріазолін (100 мг/кг) та аміодарон (10 мг/кг), яким за літературними даними притаманний кардіопротекторний ефект в умовах ішеміко-гіпоксичного враження (Юшкова В.В., 2000; Березнякова М.Є., 2005; Беленічев І.Ф., 2005). КШ викликали після курсового щоденного введення досліджуваних речовин упродовж 3-х діб з інтервалом 24 год. Контрольним шурам аналогічно превентивно вводили 0,9 % розчин NaCl (2 мл/кг). Ефективність сполуки ПК-66 та референс-препаратів в умовах даної патології оцінювали за динамікою показника летальності тварин протягом 120 хв після моделювання патологічного стану. Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом χ^2 , а при нульовому та 100% значеннях показників – за методом Р. Б. Стрелкова (1982). Вірогідними вважали зміни при $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. Більше половини (70 %) контрольних тварин загинуло через 60 хв після моделювання КШ, що можна вважати критичним періодом у розвитку даного патологічного стану. Профілактичне курсове введення сполуки ПК-66, так само, як і окремо мексидолу, аміодарону та тіотріазоліну сприяло зменшенню показника летальності щурів з КШ у критичний період експерименту, що може бути ознакою наявності у сполуки ПК-66, як і у референс-препаратів протишокового ефекту. У найбільшій мірі захисна дія ПК-66 проявилась в дозі 10 мг/кг: показник летальності в критичний період досліді під її впливом зменшився відносно контролю в 2,3 рази. В цей же період під дією мексидолу, аміодарону та тіотріазоліну летальність зменшилась відносно контролю відповідно в 1,8; 2,3 та 1,8 рази. Отримані дані вказують на те, що сполука ПК-66 в дозі 10 мг/кг за величиною кардіопротекторного ефекту співставляється з аміодароном (10 мг/кг в/о), перевершуючи мексидол (100 мг/кг в/о) та тіотріазолін (100 мг/кг в/о). Таким чином, проведене дослідження показало, що похідному 4-оксохіназоліну (сполуці ПК-66) притаманна кардіопротекторна дія в умовах КШ. При цьому вказана сполука за величиною захисної дії співставляється з аміодароном.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ РОСЛИННИХ ЗБОРІВ ІЗ ВІВСОМ ПОСІВНИМ

Добра О.О., Самура Б.А.

Національний фармацевтичний університет

Перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) є однією з форм тканинного дихання. Оксиданти та антиоксиданти мають велике значення для життєдіяльності організму в підтриманні певного балансу між процесами утворення та розпаду перекисних сполук. Поряд з активацією процесу оксидації проходить зниження активності антиоксидантної системи (АОС), яка відповідає за інактивацію продуктів ПОЛ. Тому питання можливості захисту організму шляхом дублювання АОС, тобто введення в організм природних та синтетичних антиоксидантів, стало предметом детальних багаторічних досліджень як у нашій країні, так і за кордоном.

Побічні ефекти, алергічні реакції, непереносимість багатьох антиоксидантів синтетичного походження посилюють практичне значення фітотерапії. Лікарські препарати рослинного походження більш безпечні при тривалому застосуванні, що є дуже актуальним при терапії хронічних захворювань, пов'язаних з порушенням роботи АОС, курси лікування яких тривають не менше 3 – 6 місяців. Оскільки у складі біологічно активних речовин рослинних зборів містяться поліфенольні сполуки, які є природними антиоксидантами, було проведене вивчення антиоксидантної активності рослинних зборів із вівсом посівним.

Об'єктом дослідження були настої із 3 рослинних зборів, які скомпоновані з лікарської сировини вівсу посівного та ще 13 рослин у залежності від вмісту різноманітних біологічно активних речовин. Рослини, сировина яких була використана для дослідження, широко розповсюджені у Харківській області. Настої рослинних зборів із вівсом посівним готували відповідно до вимог Державної Фармакопеї України 1-ого видання.

Інтенсивність вільнорадикальних процесів *in vivo* оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА) в мікросомальній фракції гомогенату печінки щурів. Досліджувані настої із рослинних зборів вводили перорально за годину до введення гепатоксину. Активацію перекисного окислення ліпідів моделювали внутрішньочеревним введенням білим щурам лінії Вістар масою 130-160 г класичного гепатотоксину тетрахлорметану (25% олійний розчин вводили з розрахунку 0,2 мл на 100 г маси тварини). За препарат порівняння був взятий настій з квіток волошки синьої 1:10.

Збір №2 складався з таких лікарських рослин: солома вівсу посівного, кореневища пирію повзучого, квітки глоду одноматочкового, волошки синьої, календули лікарської, трава ортосифону та хвою польового та викликав в гомогенаті печінки зменшення концентрації МДА на 47,4% ($p < 0,05$). При заміні у зборі №2 квіток глоду одноматочкового, календули лікарської, кореневищ з коренями пирію повзучого та трави хвою польового на стовпчики з приймочками кукурудзи, листя розторопші плямистої та смородини чорної (збір №1) спостерігали різке зниження антиоксидантного ефекту на 30,2%.

Заміна у зборі №1 квіток волошки синьої на квітки календули лікарської, кореневища з коренями пирію повзучого, трави причепи трироздільної та квасолі звичайної (збір №3) призвела до зростання антиоксидантної активності на 5%.

Антиоксидантна активність препарату порівняння становила 38,3%.

Вивчення антиоксидантних властивостей настоїв із рослинних зборів із вівсом посівним №№1-3 показало, що найбільш виражене інгібування процесів ПОЛ спостерігали після введення настою з рослинного збору №2, антиоксидантна активність якого перевищує дію препарату порівняння на 9,1%.

ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОЇ УЛЬЦЕРОГЕННОЇ ДІЇ ХВОЛАПЕНУ

Довженок І.А., Самура Б.А.

Національний фармацевтичний університет

Рослинні препарати мають широкий спектр фармакологічної активності, низьку токсичність і природний хімічний склад, що робить їх ближчими до організму людини, ніж препарати синтетичного походження.

У результаті досліджень серед 16 рослинних зборів з хвощем польовим був відібраний збір, який отримав назву «Хволапен» і має виражену діуретичну дію. В межах дослідження безпечності хволапену нами було вивчено можливу ulcerогенну дію хволапену.

Дослідження можливої пошкоджувальної дії настою хволапену на слизову оболонку шлунку і дванадцятипалої кишки вивчали у дослідах на білих щурах обох статей масою 170-220 г за методом E.Marrasi-Uberti, 1961.

Настій хволапену вводили щодня внутрішньошлунково у дозах 5, 30 і 50 мл/кг впродовж 14 днів. При макроскопічному дослідженні шлунку і дванадцятипалої кишки після прийому хволапену нами не було виявлено пошкоджувальної дії його на слизову оболонку, а також симптомів, передуючих утворенню деструкцій: гіперемії, набряку і крововиливу. Ймовірну ulcerогенну дію також вивчали на тваринах, які голодували впродовж 24 годин. Настій хволапену вводили у дозі 5, 30 і 50 мл/кг. Його дію порівнювали з дією ацетилсаліцилової кислоти, яку вводили щурам у дозах 10, 100 і 500 мг/кг.

Результати досліджень показали, що настій хволапену у дозі 10 і 25 мл/кг не викликав пошкодження слизових оболонок.

Також не спостерігалось симптомів, передуючих деструкції. Слабка ulcerогенна дія виявилася лише у дозі 50 мл/кг. Пошкодження слизової оболонки спостерігали тільки в однієї тварини (індекс вкриття виразками склав 0,01), що в 88,2 рази менше, ніж при введенні ацетилсаліцилової кислоти.

Ацетилсаліцилова кислота, на відміну від хволапену, викликає злущування клітин епітелію, виразки, геморагічне запалення слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки. Мінімальний ступінь пошкодження для ацетилсаліцилової кислоти спостерігався у дозі 10 мг/кг і склало 0,98 бали (індекс вкриття виразками 0,882). У дозах 100 і 500 мг/кг вона викликала пошкодження слизової оболонки у 100% тварин, що склало 3,78 і 4,82 бали, відповідно (індекс вкриття виразками, відповідно, 3,78 і 4,82).

Дослідження ulcerогенної дії настою хволапену також проводили на моделі етанолових виразок у дослідах на безпородних білих щурах.

У кожній серії було по 5 тварин. Встановлено, що настій хволапену у дозах 10 і 25 мл/кг не підсилював ulcerогенної дії етанолу, у порівнянні з контролем, для якого індекс вкриття виразками склав 2,1.

Хволапен не викликав достовірних відмінностей у ступені вкриття виразками слизової оболонки шлунку. Ацетилсаліцилова кислота у дозах, які вивчалися, потенціювала ulcerогенну дію етанолу. Значну ulcerогенну дію спостерігали при введенні її у дозі 100 мг/кг (індекс вкриття виразками 3,8).

Таким чином, пошкоджувальна дія збору «Хволапен» на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту виявлялася лише у дозах, які перевищували ЕД, більше чим у 10 разів.

На відміну від ацетилсаліцилової кислоти, хволапен не потенціював ulcerогенної дії етанолу. Низька токсичність хволапену робить його перспективним для подальшого дослідження як діуретичного засобу.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА РЕПАРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ АДАПТАЦІЙНОГО ГЕЛЮ «КОМФОРТ» ДЛЯ ПРИСКОРЕННЯ АДАПТАЦІЇ ДО ВИКОРИСТАННЯ ЗНІМНИХ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Дорошенко О.М., Павленко О.В., Гладух Є.В., Брунь Л.В.

Національний фармацевтичний університет,
Національна медична академія післядипломної освіти

В стоматології найбільш поширені такі патологічні стани, як дефекти твердих тканин зуба різної етіології, а також часткова або повна втрата зубів (адентія). Останніми роками кількість осіб з частковою і повною адентією різко виросло, на що впливає ряд різних чинників: погіршення якості продуктів харчування, погіршення екологічних чинників (забруднення води і повітря), ріст патогенної мікрофлори, недостатня і неправильна гігієна порожнини рота і зубів та ін. Всі ці фактори ведуть до зміни у будові зубів, до значного зростання запалень, що призводять до захворювань порожнини рота і зубів, та як наслідок до їх втрати.

Перелічене вимагає подальше протезування, яке передбачає використання різних засобів для підготовки до фіксації зубних протезів. У стоматологічній практиці більш розвинених країн Європи та Америки, засоби для фіксації зубних протезів стають все більш актуальними. На сучасному ринку України не виробляється жоден з відомих засобів для фіксації знімних протезів. До того ж, сам асортимент засобів для фіксації та підготовки до неї представлений недостатньо. Проте вони не володіють (або недостатньо володіють) протизапальними, репаративними та антимікробними властивостями. Основна спрямованість їхньої дії – це адгезія.

Це обумовлює необхідність подальшого пошуку та розробки нових препаратів для фіксації зубних протезів та підготовки до неї, які б володіли зазначеним спектром фармакологічної активності. Одним із шляхів вирішення проблеми є використання речовин, які б володіли протизапальною, репаративною та антимікробною активністю.

Об'єктом нашого дослідження став гель «Комфорт» для прискорення адаптації до фіксації знімних зубних протезів, розроблений проф. кафедри промислової фармації НФаУ Гладухом Є.В., який містить мірамістин та декспантенол.

Експериментальні дослідження протизапальної та репаративної активності гелю, проведено на 32 білих нелінійних щурах на моделі стандартної скарифікованої рани. У якості препаратів порівняння були обрані мазь «Мірамістин» та крем «Лакалут дент».

Тварини були розділені на чотири групи по вісім особин у кожній. Щурів першої контрольної групи не лікували. На рани тварин другої групи наносили розроблений гель. Тваринам третьої групи наносили аплікації мазі «Мірамістин», четвертої групи – крему «Лакалут дент». Оцінка запальної стадії ранового процесу при лікуванні препаратами порівняння проводили на підставі клінічних критеріїв.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що показники протизапальної дії гелю «Комфорт» незначно перевищували такі у препаратів порівняння. Запальна стадія ранового процесу у всіх групах відповідала середньому ступеню течії (7-14 балів). Усунення симптомів запалення при лікуванні гелем «Комфорт» відмічалось на 5 добу лікування, препаратами порівняння – на 6 добу, а у контрольній групі на 6-7 доби спостереження. Загоєння при лікуванні гелем «Комфорт» відбувалося на 11-12 добу, маззю «Мірамістин» на 12-13 добу, кремом «Лакалут дент» на 14-15 добу.

Таким чином, гель «Комфорт» володіє протизапальними та репаративними властивостями, за якими не поступається препаратам порівняння мазі «Мірамістин» та крему «Лакалут дент».

ОЦІНКА АНТИГІПОКСИЧНОЇ ДІЇ НОВИХ ПОХІДНИХ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ

Драчук О.П., Степанюк Г.І., *Олійник С.А.

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

*Національний університет фізичного виховання і спорту України

Гіпоксія, як універсальний компонент багатьох патологічних станів та різноманітних захворювань, може піддаватись ефективній фармакологічній корекції за умов врахування патогенетичних механізмів її розвитку. Тому свій науковий пошук ми спрямували на дослідження речовин, здатних усувати гіпоксію на рівні дихального ланцюга, а саме на рівні швидкого сукцинатоксидазного шляху. В цьому плані нашу увагу привернуло дослідження антигіпоксичних властивостей нових похідних бурштинової кислоти – антилактату та похідного бемітилу і бурштинової кислоти (БС).

Мета дослідження: охарактеризувати антигіпоксичні властивості нових похідних бурштинової кислоти – антилактату і БС в порівнянні з мексидолом та бемітилом.

Матеріали і методи: дослідження проведене на 85 білих нелінійних щурах обох статей, масою 180-200 г, розподілених на 5 груп: 1) контрольні щури, які внутрішньоочеревинно отримували ізотонічний розчин натрію хлориду; 2) тварини, яким вводили антилактат (в дозі 5% від LD₅₀) одноразово, внутрішньоочеревинно; 3) тварини, яким вводили БС (в дозі 5% від LD₅₀) одноразово, внутрішньошлунково; 4) тварини, які отримували мексидол (100 мг/кг) одноразово, внутрішньоочеревинно і 5) тварини, які отримували бемітил (33,5 мг/кг) одноразово, внутрішньоочеревинно. Досліджувані речовини вводили за 40 хв. до моделювання патологічного стану.

При цьому використовували експериментальні моделі: 1) гострої нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією (ГГсГк), для чого тварин поміщали в індивідуальні гермокамери об'ємом 500 мл; 2) гострого порушення мозкового кровотоку (ГПМК) у ненаркотизованих щурів, що відтворювали шляхом двосторонньої перев'язки загальних сонних артерій у ненаркотизованих щурів (Ходаківський О.А., 2008). Антигіпоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали на першій моделі за тривалістю життя тварин до появи агональних ознак, на другій - за динамікою показників летальності щурів з ГПМК.

Результати: встановлено, що превентивне введення тваринам антилактату та БС перед моделюванням гіпоксичних станів підвищує стійкість тварин до кисневої нестачі. Це проявлялось подовженням тривалості життя щурів в заданих умовах експерименту. При цьому за антигіпоксичною ефективністю на моделі ГГсГк досліджувані речовини можна розташувати в ряд: БС > Антилактат ≥ Бемітил > Мексидол, а в умовах ГПМК: Антилактат > БС ≥ Мексидол > Бемітил.

Висновки: нові похідні бурштинової кислоти антилактат та похідне бемітилу і бурштинової кислоти (БС) володіють антигіпоксичною активністю, за якою не поступаються препаратам порівняння мексидолу та бемітилу.

Враховуючи це та низьку їх токсичність, як похідних природних метаболітів організму, можна вважати антилактат та БС перспективними речовинами для подальших поглиблених досліджень їх фармакологічних властивостей та безпечності на предмет їх придатності для створення нових антигіпоксантів.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМБІНАЦІЇ КВЕРЦЕТИНУ З ПОХІДНИМИ ГЛЮКОЗАМІНУ НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МІОКАРДИТУ

Ель Аараж Ахмад, Зупанець І.А, Шебеко С.К.
Національний фармацевтичний університет

Незважаючи на сучасні досягнення фармакології, проблема дослідження нових засобів кардіопротекторної дії є дуже актуальною. По-перше це пов'язано з тим, що лікування ішемічних ушкоджень міокарда має велике медико-соціальне значення. Так, смертність від ІХС в Україні в середньому складає 330 000 чоловік на рік (41% від усіх випадків смерті), що у 2,5-3 рази вище ніж у країнах Європи і більш ніж у 10 разів ніж у Франції. По-друге, механізми розвитку структурно-метаболітних ушкоджень серцевого м'яза носять комплексний характер, і для забезпечення успішного лікування пацієнтів потребують впливу, як найменше, на глибинні ланки порушення метаболічних процесів міокарда.

Особливу увагу у рішенні даної проблеми, слід приділити створенню комбінованих препаратів на основі мембранопротекторів та антиоксидантів природного походження, серед властивостей яких є оптимізація енергетичного обміну в ішемізованому серцевому м'язі за різними механізмами дії. З цією метою перспективним є дослідження фармацевтичної комбінації на основі кверцетину та похідних глюкозаміну. Кардіопротекторні властивості дослідної композиції вивчали на моделі ізадринно-фуразолідонового міокардиту у шурів, у порівнянні з компонентами композиції – кверцетином та сумішшю аміноцукрів (глюкозаміну гідрохлорид та N-ацетилглюкозамін 1:1). Результати досліджень свідчать, що у тварин із групи контрольної патології в сироватці крові спостерігався вірогідний ріст рівнів маркера альтерації серцевого м'язу АсАТ та цукру крові в 2,3 та 1,9 рази відповідно. Про активацію перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) свідчить рівень малонового діальдегіду (МДА), що зріс в 2,1 рази в без'ядерному гомогенаті міокарда лівого шлуночка шурів даної групи. Рівень ендogenous N-ацетилглюкозаміну (N-АГА) в сироватці крові значно підвищився, а у враженому міокарді рівень даного аміноцукру зменшився в 16 разів, що в свою чергу свідчить про виражену інтенсивність деструктивних процесів у серцевому м'язі.

На фоні застосування дослідної композиції достовірно (на 58,5%) знизився рівень ферментемії та нормалізувалися процеси ПОЛ – рівень МДА знизився на 90,1%. При цьому, кардіопротекторна активність композиції склала 69,6 %, що свідчить про достатньо високий рівень її захисних властивостей по відношенню до міокарда. Також спостерігалось усунення гіперглікемії під впливом композиції, що виникала внаслідок активації гліколізу.

При застосуванні суміші аміноцукрів виявлялось, що за направленістю впливу на рівень ферментемії (АсАТ) та гіперглікемії даний об'єкт не мав достовірних відмінностей у порівнянні з композицією. Рівень МДА в сироватці крові знижувався, проте був достовірно вищим, ніж у інтактних тварин, вміст N-АГА в тканині міокарда наближався до норми. На фоні застосування кверцетину відбувалось деяке зниження рівнів АсАТ, цукру крові, МДА в тканині міокарда на 29,4%, 8% та 19,6% відповідно, що не мало достовірних відмінностей по відношенню до тварин із контрольною патологією. Рівень ендogenous N-АГА в сироватці крові був практично на рівні інтактних показників, проте рівень ендogenous N-АГА в тканині міокарду був вірогідно меншим.

Таким чином, кардіозахисна активність дослідної композиції склала 69,6 %, що перевищує рівень кверцетину та суміші аміноцукрів (19,93 та 54,34 % відповідно) і свідчить про перспективність подальших досліджень даного засобу у якості нового кардіопротектору.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНЫХ АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ЛЮЦЕРНЫ ПОСЕВНОЙ В РЕАКЦИИ ДЕГРАНУЛЯЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Еременко Р.Ф., Ковалев С.В.

Национальный фармацевтический университет

Люцерна обладает очень широким спектром действия. Она способствует заживлению эрозий, язв, открытых ран, помогает в борьбе с инфекцией. Высокомолекулярные спирты (триаконтанол и октакозанол), содержащиеся в растении, снижают уровень холестерина и липидов в крови, а флавоноиды расслабляют гладкую мускулатуру.

Алкалоиды помогают снизить уровень сахара в крови, сапонины поддерживают баланс кишечной флоры. Употребление люцерны повышает эластичность артерий, предупреждает развитие атеросклероза. Сапонины и волокна люцерны способны связать значительное количество холестерина, производные кумарина оказывают мягкое противомикробное действие, укрепляют кровеносную систему.

Создание безвредных, но эффективных средств, способных влиять на уровень адапционных возможностей – одна из ключевых проблем современной медицины. Актуальными являются продолжение поиска, изучение и внедрение новых адаптогенных препаратов, отличающихся выраженной эффективностью, но при этом безвредностью при длительном применении и доступностью сырьевых ресурсов.

Поэтому целью работы было изучение возможных аллергизирующих свойств экстракта травы люцерны посевной.

Способность растительных экстрактов вызывать появление гомоцитотропных антител изучали в тесте дегрануляции тучных клеток у крыс. В эксперименте использовали белых нелинейных крыс с массой 180-200 г, которых содержали на стандартном рационе вивария. Сенсibilизацию животных проводили перорально в течение 10 дней в дозе 100 мг/кг.

Аллергизирующее действие изучали в реакциях *in vitro*: непрямой дегрануляции тучных клеток. Тестирование возможных аллергизирующих свойств люцерны посевной проводили на 21 сутки от начала сенсibilизации испытуемым экстрактом.

На 21 сутки животных выводили из эксперимента методом эвтаназии и получали сыворотку для постановки реакции. В предварительных экспериментах подбирали концентрацию экстракта люцерны, вызывающую не более 5% неспецифической дегрануляции. К 30 мкл взвеси тучных клеток, полученных от интактных животных, добавляли 30 мкл сыворотки опытного или контрольного животного и 30 мкл суспензии тестируемого вещества.

После 15-минутной инкубации при 37°C препараты на стеклах исследовали методом световой микроскопии и подсчитывали показатель дегрануляции тучных клеток (ПДТК). В каждой камере подсчитывали 100 клеток, реакцию считали положительной, если ПДТК превышал 0,2.

Полученные результаты показали, что исследуемый экстракт люцерны посевной не вызывал накопления в крови гомоцитотропных антител (различия между результатами опытной и контрольной групп недостоверны). Это свидетельствует об отсутствии развития сенсibilизации в опытных группах на выбранной модели на фоне применения исследуемого растительного экстракта.

Таким образом, можно сделать вывод, что в используемой аллергологической методике: непрямая дегрануляция тучных клеток экстракт травы люцерны посевной не проявил аллергизирующих свойств.

ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ХМЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО

Єфременко Е.А., Гладченко О.М.

Національний фармацевтичний університет

Запальні інфекційні захворювання статевих органів займають особливе місце в структурі захворюваності чоловічого населення. Найбільш розповсюдженими патологіями чоловічої статеві системи є хронічні простатити (ХП) та доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ), прояви яких можна зустріти у чоловіків молодого та середнього віку.

Фармакотерапія ХП передбачає проведення етіотропного і патогенетичного лікування, попередження розвитку ускладнень і можливих рецидивів хвороби.

Для фармакотерапії простатитів та ДГПЗ потрібні багатоварті та часті курси лікування: від 6 місяців до 1,5 років. Останнє сприяє розвитку побічних ефектів, які спостерігають у більшості випадків.

У зв'язку з цим є актуальними вжиті заходи до розробки, дослідження, впровадження та використання лікарських засобів, які чинять найбільш сприятливий вплив на запальний процес в передміхуровій залозі з незначними побічними ефектами чи з відсутністю таких взагалі. Саме тому пошук засобів, які здатні забезпечити корекцію морфологічної структури простати викликає значний інтерес вчених і є доцільним.

Значне місце в лікуванні простатитів займають засоби на основі лікарської рослинної сировини, висока ефективність яких поєднується з нешкідливістю, відсутністю побічної дії, можливістю їх довготривалого використання, одним з яких може бути досліджуваний нами ЕЛХ.

Звісно, що одним з ускладнень доброякісної гіперплазії передміхурової залози є бактеріальний простатит, який виникає у результаті приєднання сечостатевої інфекції (низхідного - з нирок або висхідного - з сечовивідного каналу). Враховуючи те, що до складу екстракту листя хмеля (ЕЛХ) входять БАР, які володіють протимікробною, антисептичною дією, метою нашого дослідження є вивчення його протимікробної дії.

Дослідження протимікробної активності ЕЛХ проводили на одному з найбільш інформативних методів в умовах *in vitro* - метод дифузії в агар («метод колодязів»). Ефективність даного препарату оцінювали у відношенні мікроорганізмів, які найчастіше висіваються зі змісту сечовивідного каналу та слизових статевого органу і викликають ускладнення при ДГПЗ та ХП.

Результати експерименту показали, що дослідний ЕЛХ володіє помірною протимікробною дією у відношенні дослідних мікроорганізмів. Найбільша чутливість до ЕЛХ спостерігалась у культур *S. aureus* (зона затримки росту даних мікроорганізмів складала 23 мм²). Згідно з результатами дослідження ступінь чутливості інших культур, а саме *Streptococcus spp.* та *S. epidermidis*, та *E. coli* поступалася *S. aureus*, про що свідчить менш виражена зона затримки росту цих мікроорганізмів (21 мм², 20 мм² і 18 мм²м, відповідно). У мікроорганізмів культури *Proteus vulgaris* чутливість до ЕЛХ не виявилась.

Таким чином, ЕЛХ володіє протимікробною дією, що дозволить знизити ризик виникнення інфекційного процесу, запобігти ускладнень та підвищити успішність терапії ХП та ДГПЗ.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ХМЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО НА ПЕРЕБІГ ПРОСТАТИТУ ВИКЛИКАНОГО СТРУМЕНЕВИМ ЗРОШЕННЯМ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ХЛОРЕТИЛОМ

Єфременко Е.А., Гладченко О.М.
Національний фармацевтичний університет

Значне місце в лікуванні простатитів займають засоби на основі лікарської рослинної сировини, висока ефективність яких поєднується з нешкідливістю, відсутністю побічної дії, можливістю їх довготривалого використання, одним з яких може бути досліджуваний нами ЕЛХ.

Широкий діапазон терапевтичної дії та незначна токсичність дозволяє тривалий час застосовувати фітопрепарати без ризику серйозних ускладнень (гепатотоксичність, нефротоксичність та ін.), особливо якщо враховувати похилий вік хворих на ДГПЗ та супутню патологію.

Експерименти проводили на щурах-самцях. Тварини були розділені на 4 групи по сім щурів у кожній:

1 група - хибнооперовані;

2 група - контрольна патологія;

3 група - тварини, яким внутрішньошлунково вводили ЕЛХ у дозі 5 мг/кг;

4 група - тварини, яким вводили внутрішньошлунково препарат порівняння пепонен у дозі 10,8 мг/кг; Експериментальний простатит викликали у щурів груп 2 - 4 шляхом локального струменевого зрошення правої вентральної частини з перешийком ПЗ хлоретилом протягом 3-5 секунд, хибнооперованим тваринам проводили тільки лапаротомію. На сьому добу після операції у всіх тварин визначали клінічні показники крові та сечі та виводили з експерименту. Досліджуємий ЕЛХ і референс-препарат вводили з першого по сьомий день експерименту.

У щурів, яких лікували ЕЛХ, спостерігалось значне покращення показників крові у порівнянні з групою контрольної патології. Так, у щурів, яких лікували ЕЛХ при внутрішньошлунковому введенні повністю достовірно нормалізувались показники крові: ШОЕ, кількості лейкоцитів, еритроцитів та гемоглобіну. Під дією ЕЛХ показник ШОЕ зменшився на 71%, лейкоцитів - на 57%. Тоді як показник еритроцитів збільшився в 1,5 рази, гемоглобіну - на 28%.

Кріотравма викликала не тільки простатит, але й запалення сечовивідних шляхів, про що свідчили показники сечі щурів. У щурів, яких лікували ЕЛХ, добовий діурез збільшився на 56%, відносно контрольної патології, еритроцити в сечі були в нормі, епітеліальні клітини зустрічались не більше 1-2 у полі зору або були відсутні, сеча мала слабку кислу реакцію.

На відміну від лікованих ЕЛХ тварин, у мазку сечі щурів, які отримували пепонен, кількість лейкоцитів у полі зору складала до 25 (не більше 9,4 в досліді з ЕЛХ), у мазках були присутні еритроцити (в 2,5 рази більше ніж у лікованих ЕЛХ) та епітеліальні клітини у значній кількості, добовий діурез теж збільшувався, але поступався досліджуваному екстракту в 2 рази.

Таким чином, ЕЛХ та пепонен мають виражену простатопротекторну дію. За вираженістю фармакологічних ефектів за різними вивченими показниками, на даній моделі патології, ЕЛХ перевершує пепонен.

ДОСЛІДЖЕННЯ СПАЗМОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ХМЕЛЮ НА ЩУРАХ САМЦЯХ

Єфременко Е.А., Гладченко О.М.
Національний фармацевтичний університет

Сучасний стан захворюваності в Україні відображає досить чітку тенденцію до «омолодження» більшості хвороб. Зокрема, за останніми даними захворюваність на хронічний простатит (ХП), доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) та рак передміхурової залози значно виросла серед чоловічого населення середнього та молодого віку.

Простатит посідає перше місце за поширенням серед запальних захворювань чоловічої полові сфери і займає одне з важливих місць серед чоловічих захворювань в цілому. Захворювання має різні прояви і погано піддається лікуванню.

Урологічні захворювання зазвичай супроводжуються різними розладами акту сечовипускання, а саме, зміни його частоти, часу, кількості сечі.

При хронічних простатитах та особливо ДГПЗ, типовим є підвищення тону сфери шийки сечового міхура та передміхурової частини уретри. Переважна більшість фітопрепаратів, що призначаються для використання в комплексній терапії ХП та початкових стадій ДГПЗ, володіють спазмолітичною дією, що стало обґрунтованим для проведення дослідження ЕЛХ на наявність спазмолітичних властивостей.

Спазмолітичну активність ЕЛХ вивчали на щурах-самцях, у яких внутрішньочеревинним введенням барію хлориду у дозі 15 мг/кг був викликаний спазм гладком'язових клітин різних органів, у тому числі і сечостатевої системи.

Досліджувальний ЕЛХ та препарат порівняння (пепонен в дозі 10,8 мг/кг) вводили внутрішньощлунково в дозі 5 мг/кг за 30 хвилин до дії спазмогенного агенту. Спазмолітичну активність ЕЛХ оцінювали по збільшенню сечі в умовах спазму сечостатевої системи порівняно з аналогічним показником у групі контрольної патології.

Експериментальні тварини були розділені на наступні 4 групи, по 6 тварин у кожній: перша - група інтактного контролю, друга - група контрольної патології, третя - тварини, яким вводили ЕЛХ, четверта - щури, ліковані пепоненом.

Аналіз результатів проведених дослідів показали, що введення барію хлориду призводить до спазму сечовивідних шляхів та зниження сечовиділення у експериментальних тварин. Так, в групі тварин контрольної патології, за 5 годин зареєстроване зниження сечовиділення у 2,6 рази порівняно з інтактними.

Введення ЕЛХ у дозі 5 мг/кг призвело до статистично достовірного збільшення кількості сечі в 3,2 рази, порівняно з показником групи контрольної патології, що свідчить про наявність у ЕЛХ спазмолітичних властивостей. Референтний препарат пепонен збільшував кількість сечі лише на 54%.

Результати дослідження свідчать, що ЕЛХ виявляє виражену спазмолітичну дію на тонус сечовидільних шляхів в умовах їх гіпертону, викликаного хлоридом барію.

ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ОЛІЇ НАСІННЯ ВИНОГРАДУ

Загайко А.Л., Вороніна ЛМ., Файзуллін О.В., Бакір Махер Назен
Національний фармацевтичний університет

Дослідження є фрагментом роботи, метою якої було вивчення фармакологічних властивостей олії кісточок винограду та ефективності його місцевого застосування для лікування уражень шкіри та слизових оболонок різного походження в якості репаративного засобу.

Запальна реакція складає початкову фазу ранового процесу та розвивається у відповідь на дію альтеруючого чинника, при цьому її роль полягає в локалізації та ліквідації ушкоджуючого чинника, а також забезпеченні умов для наступного відновлення тканин. Проте виражений запальний процес сам по собі може обумовлювати вторинне ушкодження тканин та затримувати загоєння рани, тому виключно важливе значення для реалізації лікувальної дії засобів, що застосовуються в терапії ранового процесу, є наявність протизапальних властивостей.

Вивчення протизапальної активності олії кісточок винограду проводили на моделі термічного запалення лап у мишей. Досліди було проведено на білих мишах масою 20-30г.

Піддослідні тварини були поділені на три експериментальні групи: перша група використовувалась в якості контрольної, тварин II-ої групи лікували олією насіння винограду, III-ої – олією обліпихи.

Термічне запалення лапи у мишей відтворювали шляхом занурення правої задньої кінцівки у гарячу (66,5°C) воду на 4 секунди. Після цього тваринам другої дослідної групи на обпечену кінцівку наносили олію кісточок винограду, тваринам третьої групи - препарат порівняння (олію обліпихи). У тварин контрольної групи лікування ураженої кінцівки не проводили. Через 24 години піддослідних тварин виводили з експерименту шляхом дислокації шийних хребців під легким ефірним наркозом.

Виразність запального процесу оцінювали за збільшенням ваги ураженої кінцівки. Для цього обидві кінцівки (здорову та ушкоджену) відрізали на рівні гомілковостопного суглобу та зважували на торсійних терезах марки «BT-500» і розраховували різницю в масі набряклої та здорової лапи. Результати, що були отримані при обстеженні тварин дослідних груп, порівнювали зі значенням досліджуваного показника в контрольній групі та розраховували протизапальну активність, яку виражали у відсотках.

Спостереження показало, що вплив температурного фактора призводить до розвитку запального процесу з вираженим ексудативним компонентом: у піддослідних тварин спостерігалось почервоніння ураженої кінцівки, набряк та біль.

Отримані в ході експерименту дані свідчать, що місцеве застосування олії кісточок винограду сприяє зменшенню виразності запального процесу, що виявляється зниженням маси набряклої кінцівки, порівняно з контролем, на 35,7%. Встановлено також, що за виразністю протизапального ефекту олія кісточок винограду в 1,4 рази перевищує препарат порівняння олію обліпихи (протизапальна активність – 25,5%).

Таким чином, дослідження проведені на моделі гострого ексудативного запалення, викликаного дією термічного чинника показали, що олія з кісточок винограду виявляє виразні протизапальні властивості. Було також встановлено, що за виразністю протизапальної дії на моделі термічного запалення лап у мишей олія насіння винограду виявляє певну перевагу перед препаратом порівняння олією обліпихи.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ТА АНТИАЛЕРГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОМПЛЕКСНОЇ ГОМЕОПАТИЧНОЇ МАЗІ “ДЕРМАТРОП”

Зеленін Ю.В., Деримедвідь Л.В., Піменов О.Ф.

Національний фармацевтичний університет

За останні десятиріччя у всьому світі значно зросла кількість алергічних захворювань, від яких страждає 20% – 30% населення Землі. У медичній практиці все частіше використовується термін “системна атопія”, яка об’єднує цілу мережу атопічних захворювань. Для лікування алергозів широко використовують місцеву терапію з застосуванням мазей, кремів, лосьйонів, присипок та ін. Метою наших досліджень стало фармакологічне вивчення комплексної гомеопатичної мазі “Дерматроп”, створеної в ШКСФ НФаУ під керівництвом проф. О.Ф. Пімінова. До складу мазі входить композиція з гомеопатичних матричних настоянок: календули лікарської, бджоли медоносною та ромашки аптечної, та комплексу мазьових основ. З цих матричних настоянок готувалися треті десятині потенції, що вводилися в основу.

Профілактичну протизапальну активність комплексної гомеопатичної мазі вивчали на моделі каррагінінового, гістамінового та модельному набряку лапи у білих безпородних щурів – самців, вагою 160-180 г згідно методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України. Мазі, що досліджувались, застосовували на шкірно за 1 годину до субплантарного введення 0,1 мл 1% розчину каррагініну і 0,1% розчину гістаміну. Спостереження та заміри лап тваринам проводили на механічному онкометрі на протязі 3 годин з моменту введення флогогенів. У якості препарату порівняння використовували гомеопатичну мазь “Календодерм”.

В результаті проведених досліджень встановлено, що, комплексна гомеопатична мазь, що досліджувалась – “Дерматроп” і препарат порівняння - мазь “Календодерм”, нанесені на ділянку шкіри у зоні формування набряку, проявляли антиексудативну дію. Так, на тлі карагенінового набряку, при застосуванні мазі «Дерматроп» спостерігалось зменшення процесів ексудації на 56,5%, а при застосуванні мазі “Календодерм” - на -31,5% , відповідно. За величиною антиексудативної дії “Дерматроп перевершував мазь “Календодерм” протягом усього часу спостережень, в середньому на 20-22%.

Також нами було проведено вивчення лікувальної дії мазі «Дерматроп» на моделі контактного алергічного дерматиту викликаного динітрохлорбензолом (ДБНХ) у щурів. Як відомо, дерматит, викликаний ДБНХ, супроводжується запальною реакцією: гіперемією, набряком, гіперестезією шкіри – тобто спостерігаються всі прояви алергічного дерматиту у людини. Встановлено, що на перший день після аплікації ДНХБ температура шкіри щурів як контрольної, так і в дослідних групах вірогідно відрізнялася від вихідних величин і складала в середньому 41-41,4°C. При застосуванні мазі «Дерматроп» температура тіла нормалізувалася на 4-ий день, прояви дерматиту зникли на 5 добу. Під дією мазі “Календодерм” температура знизилася до норми тільки на 7-ий день, а прояви дерматиту – на 9 добу. У нелікованих тварин явища дерматиту зникали на 16-17 добу з моменту його формування. Шкіра інтактних щурів залишалася нормальною протягом усього досліджу. Отже, дані дослідження показали, що “Дерматроп” має лікувальний ефект на моделі алергічного контактного дерматит

Аналізуючи результати проведених експериментів, встановлено, що механізм дії комплексної гомеопатичної мазі “Дерматроп” пов’язаний з пригніченням вивільнення кінінів (про що свідчить значна антиексудативна активність препарату на 1-й час каррагінінового набряку), зменшенням вивільнення медіаторів алергії (насамперед, гістаміну), та гальмуванням алергічних реакцій I типу.

ПРИНЦИПЫ СОСТАВЛЕНИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ АНТИСТРЕССОРНЫХ КОМБИНАЦИЙ

Зленко Е.Т., Мамчур В.И., Коваленко Е.Ю., Опрышко В.И., Куник А.В.
Днепропетровская государственная медицинская академия

Экспериментальными и литературными данными установлено обязательное метаболическое сопровождение патологических ситуаций в виде оксидантного стресса (Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А., 2000; Киричек Л.Т., Зубова Е.О., 2004).

Поэтому коррекция свободно - радикального окисления с помощью антиоксидантов может способствовать оптимизации динамики физиологических процессов при разных экстремальных ситуациях.

В опытах на взрослых белых крысах и кроликах изучались показатели перекисного окисления: диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА) и активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) и глутатиона восстановленного в различных отделах головного (неокортекс, ствол, гиппокамп) и спинного мозга.

Патологические состояния вызывались болевым раздражением (электрокожный стимул, операционная травма), судорожным агентом (коразол), гипоксией (гипобария), физическим переутомлением.

Наблюдения показали, что степень активации свободно-радикального окисления зависела от состояния организма животного и от структуры отдела мозга. Так, все испытанные состояния дистресса сопровождалось возрастанием концентрации МДА на 20-60% и снижением активности СОД и ГПО на 15-35%. Активация перекисного окисления была наиболее выражена в структурах коры и гиппокампа.

В качестве средств фармакотерапии нами использовались комбинации патогенетических средств вместе с антиоксидантами.

Коррекция болевого стресса осуществлялась анальгетиками (трамадол, диклофенак натрия, кетопрофен, кеторолак), местными анестетиками (лидокаин, бупивакаин), судорожного синдрома - антиконвульсантами (карбамазепин, ламотриджин, вальпроат натрия).

При гипоксическом состоянии и физическом перенапряжении использовались пирacetам и кавинтон. Антиоксидантный эффект достигался с помощью введения мелатонина, тиотриазолина, кверцетина.

Экспериментальные исследования установили значительное увеличение эффективности средств, нормализующих патологические состояния, при их сочетании с антиоксидантами. Наряду с улучшением общего состояния животных (поведенческие реакции, память), отмечалась коррекция окислительного обмена во всех изучаемых отделах мозга, что особенно проявилось в коре головного мозга и гиппокампе.

Наблюдалась оптимизация прооксидантно – антиокислительного баланса в сторону редукации процессов свободно - радикального окисления. Наиболее эффективными оказались комбинации препаратов с тиотриазолином и мелатонином.

Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют о позитивном эффекте апробированных комбинаций и обосновании необходимости включения антиоксидантных препаратов в стандарты фармакотерапии патологических ситуаций различного характера.

ИЗУЧЕНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ

«АЗИМЕД» И «СУМАМЕД» ТАБЛЕТОК ПО 500 МГ

Зупанец И.А.*, Безуглая Н.П.*, Либина В.В.***, Кудрис И.В.***, Мымриков А.Н.***

* Национальный фармацевтический университет,

** Государственный фармакологический центр

Современные реалии, которые обусловлены старением населения планеты, повышением требований к качеству жизни, способствуют увеличению разницы между спросом на услуги системы здравоохранения и размерами финансовых ресурсов, которые общество в состоянии на это выделить. Попытки жесткого регулирования цен на лекарства в условиях рыночной экономики успеха, как правило, не приносят. Кроме того, общие затраты на медикаменты в результате регулируемого ценообразования могут даже увеличиваться, поскольку дешевизна лекарств нередко стимулирует их чрезмерное употребление. Благодаря этому государственные органы здравоохранения как индустриальных стран, так и развивающихся, а в последнее время и стран с переходной экономикой, поощряют выход на рынок лекарств аналогов существующих препаратов – генерических препаратов. Часть этой категории фармацевтической продукции увеличивается практически во всех странах и составляет до 50% и более национального фармацевтического рынка.

Комиссия ЕС в рекомендациях относительно специальных мероприятий развития и регулирования фармацевтического рынка стран ЕС отметила необходимость стимулирования конкуренции между генериками, поскольку это вносит существенный вклад в развитие фармацевтического рынка. В условиях склонности западноевропейских врачей к назначению оригинальных лекарственных средств одним из важных мероприятий было озвучено побуждение врачей и провизоров/фармацевтов к назначению и продаже генериков, а также проведение соответствующей работы среди медицинской общественности и населения.

В соответствии с заявлением о генерической замене лекарственных средств (41-я Всемирная Медицинская ассамблея, Гонконг, сентябрь 1989 г.) генерической заменой называют отпуск лекарства, коммерческое название которого отличается от того, которое выписано врачом, а химический состав и дозировка действующего вещества – идентичные. При этом крайне важным является то, чтобы и врачи, и провизоры, и потребители были полностью уверены в качестве генериков. Мероприятия по контролю качества должны проводиться в процессе регистрации, лицензирования, инспекции и, при необходимости, включать подтверждение биоэквивалентности. В каждой стране должен быть опубликованный перечень лекарственных средств, которые допущены для генерической замены в учетом требований доказательной медицины.

С точки зрения доказательной медицины каждое клиническое решение должно базироваться на научных фактах, которые четко доказаны (Evidence Based Medicine Working Group, 1993). Под практикой доказательной медицины понимают использование данных, которые получены в ходе проведения клинических испытаний в ежедневной клинической практике.

Одним из таких примеров является изучение биоэквивалентности генерического препарата «Азимед, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 500 мг, производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина) в сравнении с оригинальным препаратом «Сумамед», таблетки, покрытые оболочкой, по 500 мг, производства фирмы «Pliva» (Хорватия).

Клинический этап исследования был проведен на клинической базе ГФЦ МЗ Украины – Клинико-диагностический центр НФаУ, биоаналитическая часть – в лаборатории фармакокинетики (г. Харьков) ГП «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины.

Исследование по оценке биоэквивалентности препаратов Азимед и Сумамед было проведено с участием 24 здоровых добровольцев обоего пола в возрасте 18-45 лет по показателю концентрации в сыворотке крови действующего вещества – азитромицина. Дизайн исследования – открытое, сравнительное, рандомизированное, перекрестное с двумя периодами и двумя последовательностями исследования по изучению биоэквивалентности при введении добровольцам натошак однократной дозы каждого из сравниваемых лекарственных средств.

На рис. представлены данные средней концентрации азитромицина в плазме здоровых добровольцев (n=24) после однократного перорального приема Азимеда и Сумамеда.

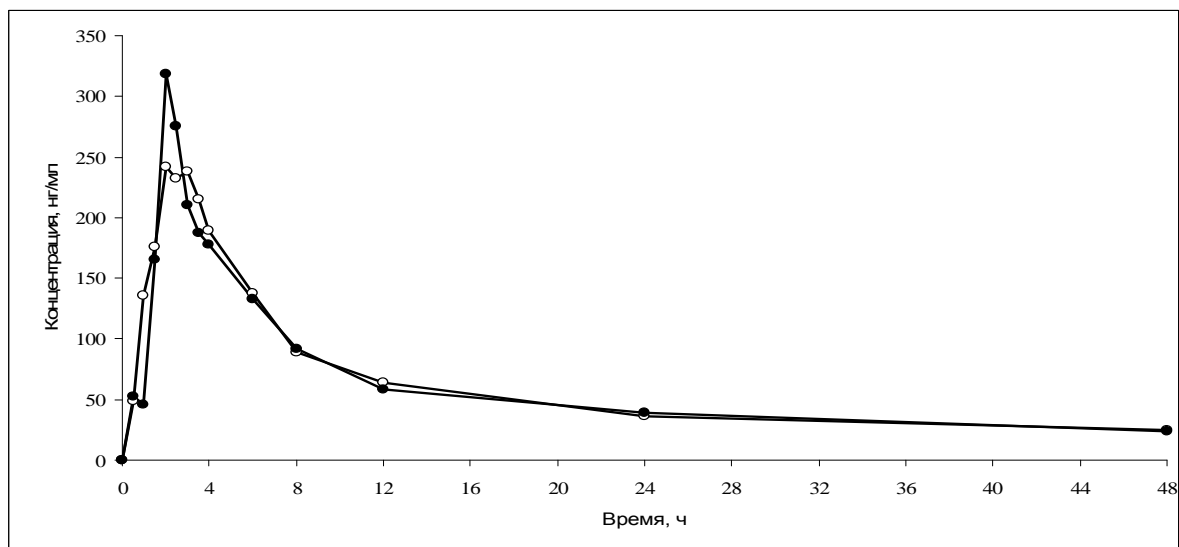


Рис. Совмещенные кривые зависимостей «концентрация–время» (средние арифметические), где ● – тестовый препарат (Т), ○ – референтный препарат (R).

После приема тестируемого препарата и препарата сравнения соответствующие средние значения максимальной концентрации (C_{max}) азитромицина составили 446,55 нг/мл и 423,45 нг/мл для Азимеда и Сумамеда, соответственно. Средние значения AUC_{0-t} были рассчитаны для Азимеда – 2850,706 ч·нг/мл и для Сумамеда – 2893,365 ч·нг/мл.

Границы 90% доверительных интервалов для отношения геометрических средних основных фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-t} составили 84,08-116,14% и 91,29-106,31% соответственно. Полученные результаты соответствуют критерию биоэквивалентности в 80-125% для AUC_{0-t} и C_{max} , и требованиям протокола данного исследования – 75-133% для C_{max} и 80-125% для AUC_{0-t} .

Основываясь на результатах анализа C_{max} и AUC_{0-t} можно сделать вывод, что препарат Азимед, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 500 мг, производства ОАО «Киевмед-препарат» (Украина) биоэквивалентен препарату Сумамед, таблетки, покрытые оболочкой, по 500 мг, производства фирмы «Pliva» (Хорватия) при введении перорально натошак однократной дозы здоровым добровольцам.

Таким образом, результаты проведенного клинического испытания биоэквивалентности убедительно доказывают, что исследуемые препараты азитромицина являются взаимозаменяемыми.

ВИВЧЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ТА ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОСЛІДОВНОСТІ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Зупанець І.А., Маколінець В.І, Брунь Л.В., Коваленко С.М., Губарь С.М.

Національний фармацевтичний університет,

Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України

Проблема захворювань кістково-м'язової системи (КМС) турбує медичну громадськість в усьому світі. Цілий спектр медичних і соціальних проблем сполучений із захворюваністю остеоартрозом (ОА), який є лідером за поширеністю серед інших хвороб КМС. Найбільш ефективними при лікуванні ОА є протизапальні препарати. Однак використання традиційного спектра лікарських засобів найчастіше малоєфективно, може супроводжуватися індивідуальною непереносимістю або розвитком побічних ефектів.

Недивлячись на велику кількість схем лікування, які використовуються, фармакологічна корекція ОА залишається складним та не здійсненим завданням, яке потребує пошуку нових методів та засобів лікування, які спроможні зменшувати больовий синдром, гальмувати прогресування суглобової деструкції, відстрочить настання інвалідності хворих. У зв'язку із цим, увагу клініцистів привертає використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ), як методу лікування хвороб КМС, який володіє знеболюючим, протизапальним, протинабряклим, регенеруючим, імунокоригуючим ефектами, а також покращує місцевий кровообіг.

Для проведення експерименту використовували 25 безпородних щурів-самців статево-взрілого віку масою 250-300 г. Дослідження було поділено на різні схеми терапії тварин в залежності від послідовності використання впливу низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ) та диклофенаку натрію. Тварини в експерименті були розділені на 5 груп по 5 щурів у кожній. Перша група: контрольна (інтакт), друга група: тварини, які підлягають впливу НІЛВ; третя група: тварини, які отримують диклофенак натрію; четверта група: тварини, які отримують диклофенак натрію та через 15 хв. підлягають впливу НІЛВ; п'ята група: тварини, які підлягають впливу НІЛВ та через 15 хв. отримують диклофенак натрію.

Розчин диклофенаку натрію вводили перорально в об'ємі 0,5 мл на 100 г маси тварини у дозах ЕД₅₀ – що складає відповідно 8 мг/кг маси тіла тварин. Першій групі (інтакт) вводили воду очищену у такому ж об'ємі. Низькоінтенсивне інфрачервоне лазерне випромінювання проводили за допомогою лазерного терапевтичного апарату «Мустанг» в умовах режиму: довжина хвилі 0,89 мкм, імпульсна потужність 7-8 Вт, імпульсна частота 3000 Гц, тривалість сеансу 3 хвилини 42 сек, доза опромінення 0,3 Дж. Апарат застосовували контактено по задній поверхні колінного суглоба тварин, звільненій від шерсті. Дослідження концентрації диклофенаку натрію проводили за допомогою рідинної хроматографії у сироватки крові щурів.

Встановлено, що режим лікування тварин у послідовності: вплив НІЛВ та через 15 хв введення per os диклофенаку натрію є найбільш ефективним. Сумісне використання НІЛВ та диклофенаку натрію посилює дію останнього, що може дозволити знизити його дозу, впливати на тривалість дії та надходження диклофенаку натрію в організмі та дозволить зменшити частоту його прийому.

Таким чином, можливість комбінованого використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання та НПЗП для лікування остеоартрозу з метою впливу на різні ланцюги патогенезу являється актуальною та обґрунтованою задачею та дозволить покращити результати лікування хворих із цією патологією.

**ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЩУРІВ
НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ КОМПОЗИЦІЄЮ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ
ТА КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ВІДТВОРЕННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ОСТЕОАРТРИТУ, УСКЛАДНЕНОГО СИНОВІТОМ**

Зупанець К.О., Попов С.Б., Отрішко І.А.
Національний фармацевтичний університет

Остеоартрит (ОА) – хронічне прогресуюче захворювання синовіальних структур суглобів різної етіології, що характеризується дегенерацією суглобового хряща, структурними змінами субхондральної кістки і синовітом, який має явний або прихований перебіг. Остеоартрит залишається однією з актуальних та не вирішених проблем сучасної артрології, що обумовлює необхідність розробки та вивчення патогенетично обґрунтованих, ефективних та безпечних препаратів для лікування запально-дегенеративних захворювань суглобів.

Для медикаментозної корекції захворювань сполучної тканини широко використовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та повільно діючі симптом-модифікуючі засоби.

Нами в раніше проведених дослідженнях експериментально обґрунтована доцільність сумісного поєднання аміноцукрів – похідних глюкозаміну (глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну) з флавоноїдом кверцетином. Таке сполучення сприяє синергичності протизапального потенціалу отриманої композиції.

Дослідження хондропротекторних властивостей композиції на основі суміші аміноцукрів – глюкозаміну гідрохлориду, N-ацетилглюкозаміну та флавоноїду кверцетину проводили на моделі остеоартриту, ускладненого синовітом (внутрішньосуглобове введення віт. А протягом 2 днів із розрахунку 13,76 мг/кг маси) на 80 білих щурах-самцях віком 3 місяці масою 180-220 г. У сироватці крові по Л.І. Слущькому визначали хондроїтинсульфати, а також досліджували глікопротеїни по реакції з орциновим реактивом, сіалові кислоти – по методу Гесса; також визначали суму ГАГ.

У ході вивчення біохімічних показників метаболізму сполучної тканини у щурів було відмічено, що на 30 добу після моделювання патології зберігався виражений деструктивний процес у суглобовому хрящі тварин із контрольною патологією, що підтверджено достовірним підвищенням рівня вивчаємих біохімічних показників даної групи щурів в порівнянні з інтактними щурами. Лікувальне введення досліджуваних об'єктів чинило різного ступеня виразності терапевтичну дію, що оцінювалася за впливом на показники біохімічних маркерів запалення та деструкції. Так, у тварин, лікованих досліджуваною композицією на даний період експерименту відмічена найбільш чітка в порівнянні з іншими експериментальними групами тенденція до нормалізації показників обміну сполучної тканини. Кількісна оцінка вмісту сіалових кислот, які є специфічними показниками запального процесу, в даній експериментальній групі не мала достовірних відмінностей від показників тварин групи інтактного контролю. За показниками вмісту глікопротеїнів, що є неспецифічними показниками інтенсивності запального та деструктивного процесів у суглобах, та показниками вмісту хондроїтинсульфатів та ГАГ (деструктивний компонент) у тварин, що одержували досліджувану композицію також не мали достовірних відмінностей від тварин групи інтактного контролю.

Таким чином, досліджувана композиція на основі похідних глюкозаміну та кверцетину чинила позитивний вплив на перебіг експериментального остеоартриту, ускладненого синовітом, що підтверджено позитивною динамікою біохімічних показників та результатами гістоморфологічних досліджень.

ОЦІНКА ЗАХИСНОЇ ДІЇ ВІНБОРОНУ НА МОДЕЛІ ДОКСОРУБІЦИНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ (ДКМП)

Іванова Е.Г., Степанюк Г.І., Іванова Н.І.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Доксорубіцин є одним із цитостатичних препаратів групи антрациклінових антибіотиків, який широко використовується в онкогематології.

Хімічна будова, особливості фармакокінетики та фармакодинаміки доксорубіцину зумовлюють його виражену кардіотоксичність, яка приводить до розвитку дилатаційної кардіоміопатії.

Для профілактики та лікування ДКМП застосовують патогенетично обґрунтовані кардіопротекторні засоби з різними механізмами дії. Однак, ці засоби не завжди задовільняють вимогам клініцистів і не позбавлені власних побічних ефектів.

На наш погляд, з метою послаблення кардіотоксичності доксорубіцину може бути використаний новий вітчизняний препарат вінборон, політропні фармакологічні властивості якого (протиішемічна, протигіпоксична, антиагрегантна, протизапальна, стимулююча дія на мікроциркуляторні та репаративні процеси) добре співставляються з патогенезом ДКМП, що стало підставою для проведення даного дослідження.

Матеріали та методи. Досліди виконано на 30 щурах-самцях масою 180-220 г, розділених на 3 групи по 10 тварин в кожній: 1 – інтактні щури; 2- щури з ДКМП без лікування (контроль); 3- щури з ДКМП, ліковані вінбороном. ДКМП моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення доксорубіцину в дозі 10 мг/кг. Лікування розпочиналось через 24 год після введення доксорубіцину і тривало 7 днів.

Вінборон використовували в терапевтично-ефективній дозі 5 мг/кг, яку вводили внутрішньом'язово в 2 прийоми з інтервалом 6-7 год.

Ступінь дистрофічно-некротичних ушкоджень міокарда оцінювали за активністю в сироватці крові лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинфосфокінази (КФК) та аспартатамінотрансферази (АсАТ).

Результати: Встановлено, що доксорубіцин викликає зростання в кардіоміоцитах підвищення активності ЛДГ, показник якої в крові нелікованих щурів з ДКМП виріс у середньому на 52,5% порівняно з інтактними тваринами.

Також у крові щурів з ДКМП реєструвалось вірогідне зменшення в середньому на 65,5% маркера енергетичного обміну – КФК. Поруч з цим мало місце зростання активності АсАТ в середньому на 46,5% ($p \leq 0,05$). Лікування ДКМП вінбороном супроводжувалось зниженням активності ЛДГ на 21,6% та зростанням активності КФК на 94,6%, також мало місце зменшення на 25,9% активності ферменту цитолізу АсАТ відносно нелікованих тварин ($p \leq 0,05$).

Таким чином, терапія експериментальної ДКМП у щурів шляхом внутрішньом'язового введення вінборону (5 мг/кг) сприяє нормалізації енергетичного обміну та активності ферментів ЛДГ, КФК, АсАТ, що можна розцінити, як ознаки послаблення препаратом некротично-дистрофічних процесів в серці, визваних доксорубіцином.

Отримані дані свідчать про наявність у досліджуваного препарату вираженого кардіопротекторного ефекту, що дає підставу для подальшого вивчення впливу вінборону на енергетично-вуглеводний обмін при ДКМП.

ГІПОЛІПІДЕМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Каплаушенко А.Г., Пругло Є.С., Гоцуля А.С., Кремзер О.А.

Запорізький державний медичний університет

В теперішній час спостерігається стійка тенденція росту серцево-судинних захворювань, які мають різноманітні соціальні та економічні наслідки.

Статистичні дані ВООЗ свідчать про широку розповсюдженість атеросклерозу в усіх країнах світу, причому за останні 50 років його частота значно зросла і продовжує зростати по мірі старіння працездатного населення.

Сучасна концепція атеросклерозу виходить із того, що це багатofакторне захворювання, в розвитку якого важливу роль відіграють специфічні зміни ліпідного обміну, стану судинної стінки, гіпертонічна хвороба та багато інших факторів.

Для фармакокорекції захворювань, що викликані порушенням ліпідного обміну останнім часом застосовують досить широкий арсенал лікарських засобів в тому числі з антиоксидантними (вітаміни С, Е), гіполіпідемічними (статины), діуретичними (тіазидні, петльові, калійсберегаючі) властивостями.

Метою нашого дослідження є пошук нових високоефективних і не токсичних засобів серед похідних 1,2,4-тріазолу, які б мали в комплексі високі показники вищезазначених фармакологічних параметрів дії.

Для досягнення поставленого завдання у щурів лінії Вістар за методом Yousufzai-Siddiqi моделювалася гіперліпідемія. Досліджувані похідні 1,2,4-тріазолу вводили у вигляді водних розчинів, або у вигляді суспензії.

При цьому фіксувались показники антиоксидантної, діуретичної дії, вміст загального холестерину, тригліцеридів, в-ліпопротеїдів та ін.

За результатами дослідження були відмічені закономірності «структура-фармакологічна активність».

Серед нових 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону знайдені нетоксичні сполуки, що значно перевищують дію еталонних препаратів з гіполіпідемічною активністю – атервастатину, фенофібрату, антиоксидантів – альфа-токоферолу, кислоти аскорбінової, а також мають високі показники діуретичної дії.

Проводиться подальше визначення антиішемічної, нейротропної, гепатопротекторної активностей найбільш активних речовин 1,2,4-тріазолового ряду.

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО АЗАКРАУН-ЭФИРА
С НООТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ОБМЕН БЕЛКОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ
ПРЕНАТАЛЬНО АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС**

Карасева Т.Л., Цапенко Ж.Н.

Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины

Многочисленные клинические исследования показывают, что внутриутробное воздействие этанола является одной из причин эмбрио- и фетопатий. Внутриутробная алкоголизация отражается на состоянии белкового метаболизма и приводит к нарушениям синтеза отдельных групп белков в структурах мозга. Аза-15-краун-5, содержащий в качестве фармакофорного фрагмента остаток ГАМК (КЭ), обладает выраженными ноотропными свойствами, улучшает память и обучение, обладает антиамнестическим и антигипоксическим действием и способен изменять метаболизм белков мозга интактных животных.

Целью данного исследования является изучение влияния краун-эфира на обмен белков в различных структурах головного мозга алкоголизированного потомства крыс.

Опыты проводили на самках белых крыс массой 150-180 г. Крысы с 5-го по 20-й день беременности получали этанол в дозе 6-8 г/кг/день, контрольные крысы – изокалорический раствор сахарозы. Потомству алкоголизированных крыс в течение 25 дней внутрибрюшинно вводили КЭ (25 мг/кг), контролю – физиологический раствор. Скорость синтеза белков оценивали радиоизотопным методом с использованием в качестве предшественников ³H-лейцин и ³⁵S-метионин в суммарные белки на приборе «Ракбетта» (ЛКБ, Швеция).

Проведенные исследования показали, что инъекции макроцикла экспериментальным животным, подвергшихся внутриутробному действию этанола, устраняют нарушения белоксинтезирующей системы в постнатальном периоде, что выражается в увеличении содержания белков и его фракций, активации белкового синтеза в большинстве отделов мозга. Действие краун-эфира на метаболизм белков ЦНС обнаруживается спустя 2 месяца после прекращения его введения. Такой «отставленный эффект» может свидетельствовать о глубоких изменениях регуляторных нейрохимических механизмов при действии КЭ в постнатальном онтогенезе

Результаты исследований свидетельствуют о важной роли фармакологической коррекции посредством краун-эфира нарушений белкового метаболизма мозга в патогенезе алкогольной эмбриопатии.

ДОКЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ БІОГЕННОГО ПОХОДЖЕННЯ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ НОВОЇ МОДЕЛІ НЕЙТРОПЕНІЇ ТА АНЕМІЇ

Карацуба Т.А., Бондаренко Л.Б., Коваленко В.М.
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології»,
Національної Академії медичних наук України

Оптимізація застосування лікарських засобів може бути досягнута лише за умови повного розуміння їх специфічних фармакологічних ефектів на організм.

Ситуація ускладнюється ще й тим, що інтенсивний розвиток геноміки і протеоміки веде до надходження останнім часом на фармацевтичний ринок принципово нових лікарських засобів біогенного походження, здатних потужно та цілеспрямовано впливати на глибокі процеси функціонування клітин.

Серед таких препаратів значне місце належить регуляторам процесів кровотворення для лікування анемії та нейтропенії.

У зв'язку з цим особливо актуальним є пошук нових і вдосконалення існуючих *in vivo* моделей для відтворення даних станів. Метою даної роботи була розробка нової моделі нейтропенії та анемії і вивчення з її допомогою фармакологічної активності прерпаратів-стимуляторів еритропоезу та лейкопоезу.

Дослідження проводились на білих мишах-самицях. Їх розподіляли на 4 групи, (по 15 тварин). Для моделювання нейтропенії та анемії, тваринам груп 1-3 вводили внутрішньоочередовно вінкрестина сульфат (ЗАО „Біолік”, Україна) у дозі 1/10 LD50 - 0,52 мг/кг, 2 рази, на 1 та 8 день експерименту. Тваринам групи 2 на тлі вінкрестину вводився підшкірно епобіокрин - 3780 МО/кг, 8 ін'єкцій з інтервалом 48 год, мишам 3 групи вводився також підшкірно нейпоген (Роше, Швейцарія) 0,126 мг/кг маси тіла, щоденно, 14 днів.

Миші групи 4 були інтактним контролем. На 1, 6 та 15 добу експерименту у 5 мишей кожної з груп була взята кров та селезінка. Вивчення складу крові проводилось на гематологічному аналізаторі МҮТНІС 22 (С2Diagnostics, Франція).

В результаті експериментів була розроблена нова модель нейтропенії та анемії з використанням вінкрестину сульфату в дозі 1/10 ЛД50 (0,52 мг/кг), що за ступенем вияву патологічного процесу та статистичною вірогідністю змін кількості нейтрофілів не поступається вже існуючим моделям, однак вигідно відрізняється від них значно меншою кількістю препарату і можливістю досягати різного ступеня вияву патології за рахунок змін числа введень.

Із застосуванням нашої нової комбінованої моделі анемії з нейтропенією як епобіокрин, так і нейпоген виявили здатність до паралельного стимулювання як еритропоезу (підвищення кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну, масового коефіцієнту селезінки) та лейкопоезу (підвищення рівня нейтрофілів) у порівнянні з групою 1.

Таким чином обидва препарати є регуляторами і еритропоезу, і лейкопоезу, що необхідно брати до уваги при їх застосуванні у онкології при призначенні коригуючого лікування після курсів хіміотерапії.

ИЗУЧЕНИЕ ПНЕВМОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «БРОНХОФИТ, НАСТОЙКА СЛОЖНАЯ» В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЬВЕОЛИТА, ВЫЗВАННОГО КОБАЛЬТА ХЛОРИДОМ

Кишинец Н.В., Маслова Н.Ф.

ГП «Государственный научный центр лекарственных средств
и изделий медицинского назначения»

В настоящее время, одной из актуальных проблем медицины и биологии является поиск новых эффективных лекарственных средств для патогенетической терапии острых и хронических заболеваний легких, оказывающих не только секретолитический, бронхолитический и противокашлевой эффекты, но и протекторное действие в отношении сурфактантной системы легких.

Известно, что в обеспечении нормального функционирования альвеолярного аппарата легких и эффективного газообмена большое значение отводится постоянству химического состава и структурированности легочного сурфактанта. В этой связи, исследовано влияние препарата «Бронхофит, настойка сложная», производства ООО «НПФК «ЭЙМ» и референс-препарата «Бронхикум®, элексир», производства фирмы "Nattermann" (Германия) на структурно-функциональные показатели бронхолегочной системы крыс в условиях экспериментального альвеолита, вызванного интоксикацией кобальта хлоридом. Установлено, что интратрахеальное введение кобальта хлорида вызывает развитие острого альвеолита, о чем свидетельствовало значительное возрастание абсолютной и относительной массы легких крыс, увеличение общего количества клеток бронхоальвеолярного смыва, сдвиг соотношения клеток в сторону увеличения содержания свободных альвеолярных макрофагов и уменьшения количества лимфоцитов и макрофагов-моноцитов, увеличение общего количества фосфолипидов в лаваже.

При микроскопическом исследовании гистоструктуры легких и бронхов крыс, через 7 дней после воздействия кобальта хлорида, выявлено утолщение межальвеолярных перегородок за счет пролиферации макрофагов, десквамация альвеолоцитов, дистелектаз и ателектаз со значительным содержанием макрофагов, увеличение периваскулярной лимфоидной инфильтрации, что позволяет классифицировать процесс по патоморфологическим признакам как подострый фиброзирующий альвеолит.

В результате проведенных исследований показано, что препараты «Бронхофит, настойка сложная», производства ООО «НПФК «ЭЙМ» и «Бронхикум®, элексир» в значительной степени уменьшают вышеперечисленные проявления острого токсического альвеолита: снижают абсолютную и относительную массу легких до значений физиологического контроля, уменьшают общее количество клеток бронхо-альвеолярного лаважа, уменьшают количество альвеолярных макрофагов, нормализуют общее количество фосфолипидов в смыве. Отмечались некоторые различия в интенсивности влияния препаратов на некоторые изучаемые структурно-функциональные показатели бронхолегочной системы, в частности, количество фосфолипидов и макрофагов-моноцитов в лаваже крыс с острым токсическим альвеолитом, леченных препаратом «Бронхофит, настойка сложная», был несколько выше, чем у крыс, леченных препаратом «Бронхикум®, элексир».

Наблюдались незначительные различия в интенсивности проявления патоморфологических признаков острого альвеолита в экспериментальных группах, леченных этими препаратами. По лечебному эффекту препарат «Бронхофит, настойка сложная» также превосходит препарат «Бронхикум®, элексир».

ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ФІТОАДАПТОГЕНІВ

Ковальчук І.В.

Одеський державний медичний університет

Одним з ефективних і безпечних шляхів посилення противірусного захисту при вірусних інфекціях могло б бути застосування рослин-адаптогенів (женьшень, елеутерокок, китайський лимонник, родіола рожева, аралія манчжурська та інші), здатних підвищувати резистентність організму до дії екстремальних факторів передусім шляхом активації природних неспецифічних механізмів захисту. Проте механізми впливу фітоадаптогенів на фактори противірусної резистентності вивчені недостатньо, що звичайно обмежує їхнє профілактичне застосування в умовах поширення вірусної інфекції. Метою дослідження було вивчення стану противірусної резистентності організму у інтактних і вірусінфікованих тварин на фоні попереднього курсового уведення фітоадаптогенів. Дослідження проводили на мишах лінії СВА вагою 18-20 г. Досліджувалась противірусна активність відварів, виготовлених з підземної частини аралії манчжурської (*Aralia mandshurica*), елеутерококу колючого (*Eleutorococcus senticosus*), женьшеня (*Panax Ginseng L.*) родини Аралієвих (*Araliaceae*); родіоли рожевої (*Rhodiola rosea L.*) родини Товстянкових (*Crassulaceae*); та левзеї сафлоровидної (*Rhaponticum carthamoides*) родини Айстрових (*Asteraceae*). Сировина культивована і заготовлена на території України. Приготування відварів регламентовано Державною Фармакопеею України. Серією експериментів була встановлена мінімальна доза фітопрепаратів – 1,0 г/кг (0,2 мл відвару на 1 тварину), пероральне уведення якої протягом 10 діб не змінювало морфо-функціонального стану стрес-компетентних органів. Фітопрепарати протягом 10 діб у зазначеній дозі вводили тваринам через зонд о 10 годині ранку. Контрольні тварини отримували аналогічний об'єм дистильованої води. Противірусну резистентність оцінювали за активністю К-клітин крові та інтенсивністю вірусіндукованого інтерферонуутворення, яке моделювали інтраназальним зараженням тварин сублетальною дозою патогенного штаму вірусу грипу А 3,5 Іg ЕІД₅₀ (0,2 мл). Відповідна доза вірусу грипу А була визначена серією попередніх дослідів з зараженням тварин різними дозами збудника інфекції з наступною реєстрацією загибелі інфікованих мишей протягом 14 діб. Рівень α -інтерферону в сироватці крові визначали через 2, 4 і 7 діб після інфікування шляхом титрування його противірусної активності. Встановлено, що уведення протягом 10 діб досліджуваних фітоадаптогенів інтактним тваринам не супроводжується індукцією α -інтерферону і достовірно не змінює активності К-клітин крові. Зараження інтактних тварин сублетальною вірусною інфекцією призводить до активації противірусних механізмів захисту. При цьому вірусіндуковане інтерферонуутворення максимально активується вже на початкових етапах після зараження інтактних тварин, в той час як цитопатогенна активність К-клітин інтактних мишей досягає максимальної активності лише через 4 доби після їх зараження, коли активність інтерферонуутворення вже починає знижуватися. Летальність тварин, яку оцінювали через 14 діб після їх зараження склала 20%. У мишей, які перед інфікуванням профілактично отримували адаптогени, спостерігалась більш виразніша активація механізмів резистентності порівняно з інтактною групою. Найпотужніший захисний вплив був виявлений у фітозасобу родіоли рожевої, попереднє уведення якого додатково на 43,5% збільшувало титри інтерферону, на 3 доби пролонгувало тривалість інтерферонуутворення та сприяло максимальній додатковій активації К-клітинної цитотоксичності (+28,3%) вже з першої доби після вірусного інфікування. Як наслідок – летальність інфікованих тварин знижувалась більш ніж утричі. Отже, досліджувані фітоадаптогени в умовах профілактичного уведення не впливають на противірусну резистентність інтактних мишей, але сприяють її активації на більш ранніх етапах після зараження, а також посилюють дію і пролонгують термін напруження факторів резистентності, знижуючи тим самим летальність від вірусної інфекції.

ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОМОДУЛЮЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СПОЛУК ІЗ РЯДУ ІМІДАЗО[2,1-В]ТІАЗОЛІВ

Козар В.В., Яременко Ф.Г.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМНУ»

У зв'язку з важливою роллю імунної системи у розвитку та прогресуванні ряду хвороб людини, актуальним завданням медицини залишається подальший пошук ефективних та безпечних лікарських засобів (ЛЗ), які б чинили селективний вплив на стан імунної системи, зокрема за умов лікування ендокринних захворювань.

В лабораторії синтезу гормоноподібних сполук ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського, АМН України», синтезовано п'ять сполук, похідних левамізолу (ПЛ): ПЛ-109, ПЛ-209, ПЛ-308, ПЛ-309, ПЛ-409.

Мета роботи.

Порівняльна оцінка впливу левамізолу та його похідних на деякі імунологічні показники в умовах *in vitro*.

Матеріали та методи.

Синтез досліджуваних хімічних сполук ПЛ, очищення розчинників здійснювали із застосуванням традиційних методів органічної хімії. Індивідуальність сполук контролювали методом ТШХ (тонкошарової хроматографії) на пластинках "Silufol" (Чехія). Ідентифікація і індивідуальність сполуки здійснювали за допомогою ПМР спектрів (протонного магнітного резонансу) у ДМСО.

Досліджували вплив сполук ПЛ-109, ПЛ-209, ПЛ-308, ПЛ-309, ПЛ-409 на фагоцитарну активність нейтрофілів (ФІ – фагоцитарний індекс) та їх поглинаючу здатність (ФЧ – фагоцитарне число) по відношенню до тест-культури (дріжджі); метаболічну активність нейтрофілів в НСТ-тесті; загальну кількість Т-лімфоцитів у тесті розеткоутворення з еритроцитами барана (Т-РУК) та В-лімфоцитів у тесті розеткоутворення із зімозаном (В-РУК); міграційну здатність лейкоцитів у тесті РГМЛ (реакції гальмування міграції лейкоцитів) [4].

Результати та їх обговорення.

Встановлено, що похідні левамізолу за впливом на досліджені імунологічні показники мали як властиві левамізолу, так і відмінні ефекти.

Найближчою до левамізолу за дією виявилася сполука ПЛ-308. Проте, на відміну від левамізолу, ПЛ-308 в більшій мірі підвищувала поглинаючу активність нейтрофілів, вірогідно зменшувала кількість В-РУК та помірно стимулювала міграцію лейкоцитів. ПЛ-109 та ПЛ-209, які мали схожі між собою властивості, на відміну від левамізолу збільшували кількість В-РУК, міграційну здатність лейкоцитів, знижували фагоцитарну активність гранулоцитів та істотно підвищували метаболічну активність нейтрофілів. ПЛ-409, як і сполука ПЛ-308, на ряд досліджених показників чинила схожий із левамізолом вплив: знижувала кількість В-РУК, стимулювала фагоцитарну і метаболічну активність нейтрофілів та міграцію лейкоцитів.

Проте, ця сполука за стимулюючим впливом на метаболічну активність гранулоцитів переважала левамізол в 1,5 рази ($p < 0,05$) та суттєво знижувала кількість Т-РУК (в 1,6 рази, $p < 0,05$). ПЛ-309 за дією подібна сполукам ПЛ-109 та ПЛ-209, проте проявляла токсичні властивості по відношенню до ксеногенних еритроцитів.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про перспективність подальшого вивчення дії похідних левамізолу, у тому числі на моделях імунодефіцитних станів в умовах *in vivo*.

ВПЛИВ БІЛКОВО-ПОЛІСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСУ З ЛИСТЯ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ НА ВИЖИВАНІСТЬ МИШЕЙ В УМОВАХ ЕТИЛЕНГЛІКОЛЕВОЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Койро О.О., Товчига О.В., Степанова С.І., Штриголь С.Ю.
Національний фармацевтичний університет

Гостра ниркова недостатність (ГНН) – досить поширений і небезпечний синдром, який призводить до прогресуючого погіршення функцій нирок. Такий стан звичайно потребує медикаментозного втручання. Раціональним є застосування у комплексній терапії порушення функцій нирок препаратів із лікарських рослин, оскільки вони відрізняються значною широтою терапевтичної дії та відносно невеликою кількістю побічних ефектів. Одним із перспективних об'єктів досліджень є багаторічна трав'яниста рослина родини селерових – яглиця звичайна (*Aegopodium podagraria* L.). Вона містить велику кількість фенольних сполук (флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, кумарини), амінокислот, вітамінів та мінеральних речовин. Яглиця здавна застосовується як харчова та в народній медицині для лікування захворювань нирок та обміну речовин.

У попередніх дослідженнях на мишах нами встановлено, що екстракт листя яглиці звичайної у дозі 1 г/кг чинить виражену захисну дію в умовах ГНН, спричиненої етиленгліколем у дозі 10 мл/кг введеним підшкірно. Інтегральним критерієм нефропротекторної активності обрано виживаність мишей. Введення етиленгліколю тваринам групи модельної патології призводило до тяжкої інтоксикації. В ранні стадії розвивалася макрогематурія, далі переважали симптоми ураження ЦНС. Більшість тварин впадали у кому. При цьому виживаність на тлі екстракту в дозі 1 мг/кг склала 77,8% проти 8,33% в групі модельної патології. Подальше збільшення дози екстракту до 5 мг/кг не призводило до підсилювання нефропротекторного ефекту (виживаність 50%). Із метою визначення внеску окремих компонентів у нефропротекторну дію екстракту проведені фармакологічні дослідження білково-полісахаридного комплексу (БПСК) листя яглиці.

БПСК отримано з водного екстракту листя яглиці шляхом висадження спиртом. Визначено вміст білка в ньому, який склав $28,5 \pm 3$ %. За допомогою хроматографії на папері гідролізату БПСК досліджено мономерний склад його вуглеводів. Ідентифіковано глюкозу, галактозу, фруктозу, арабінозу, ксилозу, рамнозу. Фармакологічні дослідження проведено на рандомбредних мишах-самцях. Досліджуваний препарат – БПСК листя яглиці – у дозах 200 мг/кг та 400 мг/кг у вигляді водного розчину вводили внутрішньошлунково протягом 5 днів до введення нефротоксину. При цьому менша доза досліджуваного препарату обрана як еквівалентна дозі екстракту 1 г/кг за вмістом БПСК. Більша доза обрана для простеження дозозалежності можливого нефропротекторного ефекту.

Більш висока нефропротекторна активність була виявлена у меншій з досліджуваних доз БПСК, відсоток виживаності мишей сягнув 50%, для дози 400 мг/кг цей показник склав лише 14,3%. При цьому у тварин, що отримували БПСК, була відсутня анурія, в перші години спостерігалася макрогематурія. На тлі БПСК у дозі 200 мг/кг було відсутнє глибоке ураження ЦНС, більшість мишей навіть не впадали в кому. Таким чином, для БПСК листя яглиці просліджується аналогічна екстракту дозозалежність нефропротекторної активності. Зважаючи на досить високу виживаність тварин на меншій дозі БПСК, можна зробити висновок про його значний внесок у нефрозахисну дію екстракту.

Отримані дані дають підставу для поглибленого вивчення БПСК з листя яглиці звичайної як перспективної нефропротекторної субстанції.

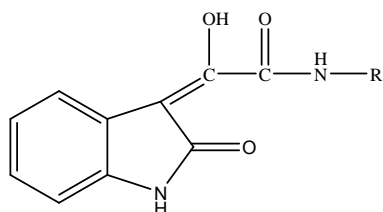
АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНОСТЬ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ГОСТРОМУ СТРЕСІ

Колісник С.В., Луценко Р.В*., Болотов В.В., Дев'яткіна Т.О.*

Національний фармацевтичний університет,
*Вищий державний навчальний заклад України,
“Українська медична стоматологічна академія”

Стрес – це системна реакція організму на вплив надзвичайних факторів зовнішнього середовища, яка за певних умов призводить до функціональних і структурних розладів у ЦНС та периферичних органах. При стресі змінюється функціональна активність органів, порушується вуглеводний, енергетичний і білковий обмін, підвищується перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ).

Наукові дослідження свідчать, що велика кількість лікарських препаратів, у різній мірі, володіє стреспротективними властивостями при різних за силою і тривалістю впливах стресорних чинників на організм. Однак досить ефективного стреспротективного засобу, який міг би корегувати поведінкові, біохімічні і структурні зміни в організмі поки що не існує. До числа нових перспективних нейротропних засобів, які мають антигіпоксичну, антирадикальну та антиоксидантну (АО) активність у досліджах *in vivo* та *in vitro* належать похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти. Однак вплив цих субстанцій на процеси ПОЛ і АО захист за умов гострого стресу не досліджений. Мета роботи – дослідити вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на процеси пероксидації в різних органах при гострому стресі. Експерименти виконані на 50 безпородних білих щурах-самцях масою 200-250 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Для моделювання стресорного ушкодження у щурів була обрана класична модель гострого іммобілізаційного стресу за Сел'є, яку відтворювали шляхом жорсткої іммобілізації щурів на спині протягом трьох годин. Сполуки загальної формули:



, де R – 1-нафтил (субстанція № 18), 4-гідрокси-1-нафтил (субстанція № 18-4), 5-гідрокси-1-нафтил (субстанція №18-5)

ex tempore суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор “Твін-80” (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини) і вводили тваринам у дозі 12 мг\кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 30 хв до початку гострого стресу. Евтаназію щурів здійснювали під тіопенталовим наркозом (50 мг\кг маси тіла, внутрішньоочеревинно) через 1,5 год після завершення стресорного впливу шляхом забору крові з серця до його зупинки. Вивчали вплив біологічно активних речовин на процеси ПОЛ, досліджували вміст ТБК-активних продуктів і активність АО ферментів супероксиддисмутази (СОД) і каталази в тканинах головного мозку, міокарду, печінки і сім'яних залоз. Одержаний цифровий матеріал обробляли за допомогою програми Microsoft Statistika з використанням критерію t Стьюдента. Розвиток стрес-синдрому супроводжувався активацією процесів пероксидації і порушенням антиоксидантного захисту в усіх досліджуваних органах. Про це свідчило вірогідне зростання в тканинах головного мозку вмісту ТБК-активних продуктів у 1,63 рази ($p < 0,001$), зниженням активності каталази у 1,56 рази ($p < 0,02$) і активності СОД у 2,09 рази ($p < 0,001$). У гомогенатах печінки вміст проміжних

продуктів ПОЛ зріс у 2,28 рази ($p < 0,001$), активність каталази збільшилась у 1,79 рази ($p < 0,001$) і вірогідно знизилась активність СОД. У міокарді при стресі відбувалось збільшення ТБК-активних продуктів у 1,66 рази ($p < 0,01$), зменшення активності каталази у 1,72 рази ($p < 0,001$) і активності СОД у 2,44 рази ($p < 0,001$). Перебіг стрес-синдрому характеризувався порушенням процесів пероксидації в сім'яних залозах, на що вказувало вірогідне зростання ТБК-активних продуктів і підвищення активності АО ферментів. Запобіжне введення субстанції №18 сприяло зниженню в гомогенатах головного мозку вмісту ТБК-активних продуктів у 1,37 рази порівняно з показниками при стресі ($p < 0,05$). Це супроводжувалось нормалізацією активності антиоксидантних ферментів (СОД і каталази) в органі. Речовина №18-4 також вірогідно попереджала порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в органі. При цьому субстанція №18-5 вірогідно попереджала накопичення проміжних продуктів ПОЛ в головному мозку при стресі і викликала тенденцію до нормалізації активності АО ферментів в органі порівняно зі стресом без корекції. В тканині печінки досліджувані сполуки виявляли антиоксидантну дію на фоні модельної патології. Субстанція №18 попереджала зростання ТБК-активних продуктів у 1,43 рази ($p < 0,01$), викликала тенденцію до нормалізації активності каталази і вірогідно збільшувала активність СОД порівняно зі стресом без уведення речовин. Похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовним позначенням №18-4 при стресі у тканині печінки вірогідно запобігало підвищенню проміжних продуктів ПОЛ, знижувало активність каталази в 1,67 рази ($p < 0,001$) і нормалізувало активність СОД порівняно з таким без уведення субстанцій. В той же час речовина №18-5 знижувала активність каталази в 1,55 рази ($p < 0,001$) і вірогідно не впливала на інші показники ПОЛ у гомогенатах печінки при стресі. У тканині міокарду фармакологічно активні представники похідних 2-оксоіндоліну з умовними позначеннями №18 і 18-4 рівною мірою і вірогідно знижували вміст ТБК-активних продуктів та попереджали зниження активності АО ферментів (СОД і каталази) порівняно зі стресом без введення біологічно активних речовин. Профілактичне введення субстанції №18-5 при гострому стресі у тканині міокарду сприяла зниженню ТБК-активних продуктів у 1,40 рази ($p < 0,05$) і вірогідно не впливала на активність каталази і СОД порівняно зі стресом без корекції. Субстанція №18 за умов модельної патології у сім'яних залозах зменшувала вміст ТБК-активних продуктів у 1,45 рази ($p < 0,01$), знижувала збільшену при стресі активність каталази у 1,52 рази ($p < 0,02$). Аналогічним чином впливала на процеси пероксидації субстанція №18-4. Профілактичне введенні речовини №18-5 активно запобігало порушенням прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у сім'яних залозах при гострому стресі. Це проявлялось зменшенням вмісту ТБК-активних продуктів у 2,07 рази ($p < 0,001$), зменшенням активності каталази у 1,84 рази ($p < 0,01$) і нормалізацією активності СОД порівняно зі стресом без корекції.

Отримані дані свідчать, що похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовними позначеннями №18, 18-4 і 18-5 при гострому стресі виявляли АО активність, яка реалізувалась шляхом попередження підвищення ТБК-активних продуктів, нормалізації активності АО ферментів (СОД і каталази) у головному мозку і периферичних органах (печінка, міокард, сім'яні залози). При цьому похідні 2-оксоіндоліну більш активно попереджали накопичення проміжних продуктів ПОЛ, тобто зменшували у органах вміст ТБК-активних продуктів і меншою мірою корегували порушення активності АО ферменту СОД у досліджуваних органах. У результаті проведеного аналізу виявлена певна органоспецифічність змін прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у органах при гострому стресі на тлі якої проявляли свою АО дію похідні 2-оксоіндоліну.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ «ПОЛІФІТОЛ-1» ЗА ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Косуба Р. Б., Гордієнко В. В., Перепелиця О.О.

Буковинський державний медичний університет

Проблема шкідливого впливу на організм солей важких металів (ВМ) є надзвичайно актуальною, оскільки ВМ сьогодні займають перше місце в світі за пріоритетністю забруднення довкілля. Поряд з пошуком засобів лікування і профілактики шкідливого впливу поллютантів на організм завдання медичної екології включають очищення організму від ксенобіотиків, підвищення його стійкості до впливу токсикантів. Серед ВМ особливу екологічну небезпеку становлять солі кадмію і свинцю.

Мета роботи - з'ясувати можливу протекторну дію вітчизняного фітопрепарату «Поліфітол-1» (ПФ-1) за токсичного впливу солей кадмію і свинцю. Металотоксикоз викликали тривалим (30 діб) щоденним внутрішньошлунковим уведенням малих доз солей ВМ – кадмію хлориду (0,03 мг/кг), свинцю ацетату (0,3 мг/кг) статевонезрілим (СНЗ) і статевозрілим (СЗ) щурам-самцям. З профілактичною метою тварини отримували ПФ-1 (ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир). Поєднане з сіллю металу застосування ПФ-1 стримувало гальмівний вплив токсикантів на фізіологічний приріст маси тіла тварин. На фоні кадмієвої інтоксикації завдяки ПФ-1 приріст маси тіла СНЗ тварин збільшився в 2,5 раза ($P < 0,001$), СЗ – в 3,4 раза ($P < 0,01$) порівняно з дією солі металу. За свинцевої інтоксикації у СЗ тварин приросту маси тіла не відбувалося, спостерігали падіння маси, в той час як за поєданого надходження свинцю ацетату і ПФ-1 маса тіла зросла на 8,1% ($P < 0,01$) проти вихідного рівня, у СНЗ тварин приріст маси тіла склав 46% ($P < 0,001$) чим наблизився до відповідного показника контрольних тварин. ПФ-1 коригував змінені за дії токсикантів коефіцієнти маси органів-мішеней (нирки, печінка, серце) в залежності від ступеня і характеру їх змін. Під впливом ПФ-1 значно зменшилось накопичення ВМ в органах тварин. Так у нирках СНЗ, де накопичення кадмію було найвищим, вміст металу зменшився в 1,7 раза ($P < 0,001$), у СЗ тварин – в 2,5 раза ($P < 0,001$). За свинцевої інтоксикації накопичення металу в нирках тварин зменшилось в 1,8 раза ($P < 0,001$). Ще одним органом, де накопичення ВМ було високим, виявилася печінка. Завдяки ПФ-1 у печінці СНЗ тварин вміст кадмію зменшився в 1,8 раза, свинцю – в 2,7 раза ($P < 0,001$), у СЗ тварин, відповідно, - в 2,3; 2,6 раза ($P < 0,001$). За умов оксидативного стресу ПФ-1 коригував порушений рівень показників про- та антиоксидантного гомеостазу, про що засвідчили середньодобові рівні і структура хроноритмів окисно-модифікованих білків та ферментів антиоксидантного захисту. ПФ-1 повністю запобіг морфологічним змінам у нирках. Поширеність дистрофічних змін у печінці СЗ тварин зменшилася більш як наполовину, у СНЗ тварин – на 12,6% ($P < 0,001$). Тривале уведення з солями металів ПФ-1 значно зменшило нефротоксичну дію солей ВМ, запобігало ретенційній азотемії. Концентрація креатиніну у плазмі крові тварин знизилася удвічі ($P < 0,001$) і наближалась до контрольних значень, залишаючись дещо вищою у СНЗ тварин. Помітно зменшена за дії токсикантів клубочкова фільтрація (КФ) завдяки ПФ-1, зростала. У СНЗ тварин нормалізувався мезор КФ. Профілактичне введення ПФ-1 суттєво запобігало протеїнурії як за кадмієвої, так і, особливо, свинцевої інтоксикації. Поєднане з токсикантом уведення ПФ-1 активувало транспорт іонів натрію в проксимальному відділі нефрону тварин, що сприяло збільшенню реабсорбції та затримці іонів натрію в організмі. Отже, проведені дослідження свідчать про зменшення токсичної дії солей кадмію і свинцю під впливом «Поліфітолу-1», яке виразніше проявляється у статевозрілих тварин.

ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ АНТИГІПЕРГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ ЗБОРУ «ФІТОГЛЮНОР»

Кошова О.Ю.

Національний фармацевтичний університет

Серед ендокринних патологій цукровий діабет (ЦД) займає перше місце за розповсюдженістю. Майже 90% випадків припадає на ЦД 2 типу. На сьогодні, найбільш доцільним вважається патогенетичний підхід до лікування цього захворювання, який передбачає застосування антидіабетичних засобів з різними механізмами дії. Проте, незважаючи на досить широкий арсенал сучасних засобів, проблема реальної компенсації ЦД 2 типу залишається невирішеною, що обґрунтовує пошук та створення нових ефективних і водночас малотоксичних антидіабетичних засобів, які поєднують у своїй фармакодинаміці декілька видів активностей. З цієї точки зору викликає інтерес дослідження антидіабетичних засобів на основі лікарських рослин, які у сучасній фармакотерапії ЦД 2 типу використовують як доповнення до основної терапії. Завдяки вмісту багатьох біологічно-активних сполук (БАС) ці рослини виявляють різноманітні фармакологічні властивості: знижують рівень глюкози у крові, нормалізують білковий та ліпідний обміни речовин, підвищують неспецифічну резистентність організму, позитивно впливають на функцію печінки, шлунково-кишкового тракту та нирок, вегето-судинну збудженість. Механізм антидіабетичної дії рослин різноманітний та до кінця не з'ясований. Ряд з них містять інсуліноподібні за дією сполуки, похідні гуанідину (галегін), аргініну, активні левульози, сполуки гіпоглікемічної дії, до складу яких входить сірка, інулін тощо. Галегін, що є проміжним продуктом біосинтезу сечовини й діє подібно бігуанідам, є основною БАС таких рослин як галега лікарська, квасоля, горошок посівний. Під впливом деяких фітопрепаратів (льон посівний) відбувається регенерація α - та β -клітин. Застосування рослинних препаратів збагачує організм хворого лужними радикалами, що сприяє більш повному застосуванню глюкози тканинами та зниженню глікемії. Вживання рослин, збагачених вітамінами, особливо групи В, сприяє підвищенню та нормалізації метаболізму речовин.

Метою роботи стало вивчення динаміки антигіперглікемічної дії нового збору «Фітоглюнор» на моделі дексаметазонового діабету. Досліди проведені на білих нелінійних щурах самцях масою 250-280 г. Гіперглікемію викликали щоденними підшкірними ін'єкціями дексаметазону у дозі 5 мг/кг протягом 3-х діб. На 4-ту добу визначали вихідний рівень глікемії та антигіперглікемічну активність збору «Фітоглюнор» в динаміці: через 1, 2, 3, 4 і 6 годин після введення. Як препарат порівняння використовували збір «Арфазетин». Збори застосовували у вигляді настоїв: збір «Фітоглюнор» у співвідношенні 1:10, збір «Арфазетин» – 1:40, вводили однократно вранці натще внутрішньошлунково у дозі 18 мл/кг. Рівень глікемії визначали глюкозооксидазним методом на аналізаторі глюкози «Ексан-Г» у зразках крові, отриманих з хвостової вени щурів.

Згідно з отриманими даними, введення дексаметазону викликає у щурів помірну гіперглікемію: рівень глюкози у крові збільшується у середньому в 2,4 разу (до $8,86 \pm 0,67$ ммоль/л у контрольних тварин, у інтактних – $3,60 \pm 0,24$ ммоль/л). Збір «Фітоглюнор» при однократному введенні виявляє виразну антигіперглікемічну активність протягом всього терміну дослідження, яка у середньому склала 42,4%. Збір «Арфазетин» чинить меншу активність – на рівні 23%. Отже, збір «Фітоглюнор» переважає за антигіперглікемічною дією препарат порівняння, офіційний антидіабетичний збір «Арфазетин», що обумовлює доцільність подальшого вивчення збору з метою впровадження його в промислове виробництво і застосування як антидіабетичного засобу.

ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ АЛКІЛАМІДІВ 4-ГІДРОКСИ-1-(2-КАРБОКСИЕТИЛ)-2-ОКСО-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Кравченко В.М., Андреева К.В., Моспанова О.В.

Національний фармацевтичний університет

Пошук та розробка нових лікарських засобів є актуальним напрямком розвитку сучасної фармакології. Лікарські засоби з діуретичним ефектом на сьогодні досить широко використовуються при різних видах патології: серцево-судинної системи, нефротичному синдромі, гіпертензії, затримці рідини при ожирінні, нецукровому діабеті, глаукомі та ін. захворюваннях.

Арсенал цих засобів не дуже великий, окрім того для них відмічаються також різні небажані побічні ефекти, які обмежують їх використання в практичній медицині. Отже, пошук нових субстанцій серед синтезованих сполук, зокрема, з діуретичними властивостями, є актуальним завданням фармації і медицини.

На кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом проф. Українця І.В. проводиться цілеспрямований синтез хімічних сполук, похідних 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти. В попередніх дослідженнях були вивчені діуретичні властивості арилаккіламідів 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти.

Метою нашого дослідження стало вивчення діуретичної активності алкіламідів 4-гідрокси-1-(2-карбоксиетил)-2-оксо-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти.

Було досліджено 15 похідних з наступними алкільними замісниками: метил-, етил-, аліл-, гексил-, пропіл-, ізопропіл-, бутил-, ізобутил-, вторинний бутил-, аміл-, ізоаміл-, циклопропіл-, циклоаміл-, циклогексил- та вихідна сполука без замісника.

Скринінг на діуретичну активність зазначених сполук проведено на білих нелінійних щурах масою 160-200 г за методом Є. Б. Берхіна. Досліджувані сполуки вводили однократно внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80, в дозах 10 мг/кг. Щурам з контрольної групи давали водне навантаження з розрахунку 3% маси тіла. Препаратом порівняння слугував широко вживаний в клінічній практиці гіпотіазид, який вводили в ефективній дозі. Показником діуретичної активності була кількість сечі, яку виділяли тварини кожну годину протягом 4 годин спостереження. При вивченні водного діурезу щурів утримували на постійному раціоні при вільному доступі до води.

За результатами проведених експериментів встановлено, що не всі досліджувані сполуки впливають на видільну функцію нирок. Найбільше виразний сечогінний ефект на рівні 88% та 80% зафіксований у сполук з замісниками ізоаміл- та аліл- в порівнянні з групою контрольних тварин, що перевищує ефект гіпотіазиду на 60% і 45% відповідно. На рівні гіпотіазиду та дещо нижче виявлена діуретична активність у сполук з замісниками: аміл-, ізобутил-, метил-, гексил- та циклопропіл-. Для вихідної сполуки (без алкільного замісника) встановлено збільшення діурезу за період спостереження лише на 16% в порівнянні з контрольними тваринами. Введення замісників пропілу-, бутилу-, вторинного бутилу, циклоаміну- та циклогексилу- також не вплинуло на підвищення діуретичного ефекту.

Таким чином, проведені дослідження дозволили виявити серед алкіламідів 4-гідрокси-1-(2-карбоксиетил)-2-оксо-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти 2 найбільш активні сполуки з алкільними замісниками (ізоаміл- та аліл-), які суттєво впливають на видільну функцію нирок та перевищують ефект референс-препарату гіпотіазиду. Ці сполуки можуть бути рекомендовані для подальшого всебічного фармакологічного дослідження з метою створення на їх основі лікарських препаратів.

ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ НОВОСТВОРЕНОЇ ВІТАСОЛОВОЇ МАЗІ ПРИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОМУ ПАРОДОНТИТІ

Кравченко Л.С., Солоденко Г.М., Фізор Н.С.
Одеський державний медичний університет

Запальні захворювання пародонта – багатофакторна патологія, яка обумовлена несприятливою дією загальних та місцевих факторів. В патогенезі запальних процесів в тканинах пародонта прослідковується перш за все невідповідність факторів захисту (місцевих та загальних) і ушкоджуючих факторів. Тому слід зазначити актуальність пошуку та застосування в лікуванні пародонтита нових ефективних засобів, здатних впливати на ланцюги патологічного процесу.

Метою дослідження було вивчення впливу новоствореної вітасолової мазі на біохімічні показники слини при експериментальному пародонтиті.

Відтворення експериментального пародонтиту у 34 щурів супроводжувалося змінами біохімічних показників у слині.

У слині щурів з «перекисним пародонтитом» вірогідно підвищувалися відносно контролю маркери запалення – білок та загальна протеолітична активність. Рівень цих показників визначався в середньому майже в 2 рази більшим ніж у інтактних щурів. Застосування аплікацій з вітасоловою маззю у тварин з пародонтитом приводило до гальмування росту цих показників.

В кінці експеримента після проведення лікування впродовж двох тижнів кількість білка та ЗПА у щурів з модельованою патологією знижувалися в 1,6 рази, досягаючи нормальних значень.

Результати проведення досліджень визначили нормалізуючий вплив вітасолової мазі на показники запалення в слині щурів, яким моделювали пародонти. Це можна зв'язати з протекторною роллю прополісу в ротовій порожнині на фоні надмірного постачання перекисей ліпідів. Крім того, екстракт личинок великої воскової молі володіє сильною антибактеріальною дією.

Речовини, які входять до складу прополіса та огньовки, спроможні дифундувати в тканини та чинити безпосередній вплив на обмін речовин, трофіку та регенерацію, що перешкоджає розвитку запалення в тканинах пародонта і організму в цілому.

Отримані дані дають підставу рекомендувати вітасолову мазь для клінічних випробувань в стоматології.

РІВЕНЬ ПОРФІРИНІВ У НЕЛІНІЙНИХ ЩУРІВ-САМЦІВ В НОРМІ ТА ПРИ ПОРУШЕННІ ПОРФІРИНОВОГО ОБМІНУ

Крижна С.І.

Національний фармацевтичний університет

Порфірини поділяють на еритропоетичні та печінкові в залежності від локалізації основного ураження. Еритропоетичні порфірії зустрічаються вкрай рідко. У зв'язку з цим, для вивчення кількості порфіринів ми обрали печінкову форму означеної патології.

Метою роботи стало: встановити рівень порфіринів у щурів в нормі та при порушенні порфіринового обміну.

Матеріали та методи. Експерименти проведені на 20 нелінійних білих щурах масою 200-220 г, розподілених на 2 групи. Дослідній групі один раз на добу протягом місяцю вводили бензол із розрахунку 1,0 мл на 1 кг маси тіла тварин.

У всіх щурів визначали в еритроцитах, плазмі крові, сірій тканині головного мозку і в печінці рівень δ-амінолевулінової кислоти (АЛК) та порфобіліногену (ПБГ), рівень копропорфірину (КП) і протопорфірину (ПП) уропорфірину (УП) за допомогою іонообмінної хроматографії та на спектрофотометрі «Specord UV VIS» (Германія, 1999).

У інтактних щурів і щурів з бензольною інтоксикацією визначали активність гемсинтетази мітохондрій головного мозку за методикою Nishida, Labbe (1959) у модифікації Vonejama з співавторами (1965). Статистичну обробку даних проводили з використанням параметричних методів статистики за t-критерієм Стьюденту.

Результати та їх обговорення. Нами встановлено, що в сечі рівень АЛК при перерахунку в мкг на 1 г креатинину дорівнює в середньому $3,82 \pm 0,62$, ПБГ $1,28 \pm 0,3$, КП 203 ± 21 . В еритроцитах рівень УП з перерахунку в мкг на 100 мл еритроцитів в середньому дорівнює $1,4 \pm 0,3$, КП – $3,8 \pm 0,6$, ПП $19,2 \pm 2,0$.

Нами також вивчено такий показник як біосинтез порфіринів з АЛК еритроцитів. Довказано, що в мкг на 100 мл еритроцитів УП складають в середньому $60,0 \pm 113,0$, КП 1133 ± 110 , ПП $531 \pm 35,0$. При цьому активність гемсинтетази мітохондрій печінки складала в середньому $1,77 \pm 0,1$.

Внаслідок бензольної інтоксикації всі показники біосинтезу порфіринів значно погіршилися. Насамперед, сповільнюється дія дегідрازی АЛК, синтезуючої ПБГ і активність гемсинтетази, синтезуючої протопорфірини. Наслідком цього є збільшення рівня АЛК в сечі експериментальних тварин.

При збільшенні дози введеного щурам бензолу, збільшується рівень сечі АЛК, а наслідком уповільнення активності гемсинтетази є підвищення рівню в еритроцитах ПП.

Висновок. При порушенні порфіринового обміну у щурів значно збільшується рівень АЛК в сечі та сповільнюється активність гемсинтетази.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ДУБА ЧЕРЕШЧАТОГО

Кукіна В.М., Дмитриєвський Д.І.

Національний фармацевтичний університет

Поява високорезистентних до антибактеріальних препаратів штамів мікроорганізмів - збудників інфекційних уражень шкіри обумовлює необхідність раціонального використання тих, що є і пошуку нових ефективних місцевих антимікробних засобів.

Одним із перспективних джерел пошуку нових антимікробних речовин є препарати рослинного походження. В останні роки в Україні набуває популярності, завдяки своїй комплексній дії, густий екстракт із листя дуба черешчатого, який виробляється ЗАО «Фіторія» під торговою маркою «Фітор». Препарати на основі екстракту листя дубу мають капілярозміцнюючу, антиоксидантну, імуномодельючу, радіопротекторну, протионкологічну та ін. дії.

Для дослідження був використаний «Фітор», який отримують шляхом екстракції в автоклаві. В якості препаратів порівняння були обрані «Мірамістин-Дарниця» та «Левосін» виробництва ВАТ «Хімфармзавод «Червона зірка». Антимікробну активність зазначених препаратів вивчали за методом дифузії в агар у модифікації «колодязів». В якості тест-культур були використані наступні штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653. В результаті проведених досліджень було встановлено, що «Фітор» переважав за антимікробною активністю відносно штамів стафілококу препарати порівняння, що свідчить про його виражену антистафілококову дію. Активність досліджуваних препаратів відносно штамів *E.coli* та паличок синьо-зеленого гною виявилась приблизно на одному рівні, крім препарату «Левосін», який виявив дещо меншу активність. «Фітор» та мазі «Мірамістин-Дарниця», «Левосін» виявили низьку активність по відношенню до спороутворюючої культури - *Bacillus subtilis*. Найбільшу протигрибкову дію виявила мазь з антисептиком мірамістином, «Левосін» не проявив протигрибкової дії. Екстракт листя дуба черешчатого виявив помірну протигрибкову дію.

Таким чином проведені дослідження свідчать, що густий екстракт листя дуба має виражені антимікробні властивості відносно грампозитивної мікрофлори (стафілококи) та грамнегативної (кишкова та синьогнійна палички).

Оскільки досліджуваний екстракт є перспективною субстанцією для створення на її основі нових високоефективних лікарських засобів, метою подальшою роботи було дослідження мікробіологічної чистоти густого екстракту листя дуба черешчатого та валідація методики підготовки проби. В якості критерію мікробіологічної чистоти були обрані вимоги ДФУ. Для валідації методики підготовки проби нами були використані наступні тест-штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/6. На основі проведення валідації підготовки проби для визначення мікробіологічної чистоти густого екстракту листя дуба черешчатого встановлено, що для дослідження мікробіологічної чистоти екстракт листя дуба повинен використовуватись в розведенні 1:25. Експериментально встановлено, що густий екстракт листя дуба за критерієм мікробіологічної чистоти відповідає вимогам ДФУ, категорія 2.

ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОКСАМОИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНОМЕТИЛБЕНЗОЛСУЛЬФАМИДА

Кулиев В.Р.

Национальный фармацевтический университет

Важной проблемой современной фармацевтической науки является создание новых более эффективных и менее токсичных препаратов для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей. Анализ результатов компьютерного прогноза выполненного по программе ОРАКУЛ показал впервые синтезированных веществ в ряду оксамоильных производных 4-аминометилбензолсульфамида вероятность проявления диуретической активности исследуемыми соединениями, что послужило основанием для включения их в программу фармакологического скрининга по оценке их влияния на выделительную функцию почек.

Влияние оксамоильных производных 4-аминометилбензолсульфамида на функцию почек изучено в опытах на нелинейных белых крысах-самцах массой 160-175г по методу Е.Б.Берхина в условиях водной нагрузки 3% от массы тела. Результаты изучения влияния оксамоильных производных 4-аминометилбензолсульфамида показали, что большинство соединений проявили умеренную диуретическую активность. Наиболее выраженный диуретический эффект (165%) среди оксамоильных производных оказало соединение 5, содержащее в молекуле бензолсульфамида изопропильный (соед. 8) радикал. Замена в молекуле бензолсульфамида изопропильного (соед. 8) радикала на бутильный (соед. 7), метильный (соед. 12), метоксильный (соед. 4) приводят к снижению выделительной функции почек у крыс. Введение в молекулу 4-аминометилбензолсульфамида нитрогруппы (соед. 6) и атома брома (соед. 7) приводит к проявлению антидиуретического эффекта синтезированных веществ. Большинство замещенных N-алкиламидов-β-[2-(4H-3,1-бензоксазинон-4-ил)]-оксаминовой кислоты (соед. 13-18) оказывают диуретическую активность. Наибольший мочегонный эффект проявили соединения 10 и 11, которые вызывают увеличение диуреза за 4 часа на 88,9 и 95,1% соответственно. Замена бутильного (соед. 14) и циклогексильного (соед. 15) радикалов на изобутильный (соед. 17) заместители приводит к проявлению антидиуретического эффекта. Среди замещенных N-алкиламидов-β-[2-(3,4-дигидрохиназолин-4-ил)]оксаминовой кислоты (соед. 19-24) выраженное антидиуретическое действие оказали соединения 14-16, которые уменьшали выделение мочи в интервале от 16,1 % до 33,7 %. Введение в молекулу 3,4-дигидрохиназолина, циклогексильного (соед. 17) и бензильного (соед. 18) заместителей приводит к усилению диуреза на 159,1 и 97,6 %, соответственно. В ряду исследованных замещенных N-(R-метоксалиламино)-бензолсульфонил-оксаминовой кислоты (соед. 25-52) большинство веществ способствует усилению выделительной функции почек на 27,6-185,4 %. Наибольший диуретический эффект оказывает соединение 50, которое в дозе 14,5 мг/кг вызывает увеличение диуреза на 185,4 % (p<0,001). Замена фурилметильного (соед. 50) заместителя на циклометилпентилметильный (соед. 51), пирролидинильный (соед. 52) и циклогексильный (соед. 45) приводит к уменьшению диуретического эффекта данных веществ. Антидиуретический эффект проявили соединения, содержащие оксиэтильный (соед.43), оксипропильный (соед.44), β-фенилэтильный (соед.47) и нитрогруппу (соед.49), которые уменьшали выделение мочи на 29,6-43,5%. Таким образом, проведенные экспериментальные исследования показали, что среди изученных оксамоильных производных 4-аминометилбензол-сульфамида наиболее активным оказалось соединение 50, диуретическая активность которого превосходит мочегонный эффект гипотиазида и является перспективным для дальнейших исследований специфической диуретической активности.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КОМБІНАЦІЇ ВОДНО-ПРОПІЛЕНГЛІКОЛЕВИХ ЕКСТРАКТІВ

Курт-Аметова Г.С., Мамчур В.Й.

Дніпропетровська державна медична академія

Біль - складний психофізіологічний феномен, який включає механізми регуляції і формування емоцій, гуморальні і гемодинамічні реакції, та є симптомом багатьох гострих і хронічних захворювань.

Лікування больового синдрому - одна з найбільш складних проблем, яка стоїть перед всією медичною наукою. Раціоналізація застосування нових методів, підходів та засобів боротьби з болем потребують чітких уявлень про біохімічні, фізіологічні і психофізіологічні механізми формування болю.

Вивчення механізмів розвитку болю і пошук ефективних засобів знеболення завжди були і залишаються перспективними аспектами сучасної медицини. Це обумовлено в першу чергу їх клінічним значенням, а також великою кількістю побічних ефектів, які викликають класичні анальгетики. Ми сподіваємося, що можна буде уникнути цих ефектів у анальгетиків рослинного походження.

Метою нашої роботи є вивчення можливої болетамуючої дії комбінації водно-пропіленгліколевих (ВПГЕ) екстрактів таких рослин як звіробій звичайний, м'ята перцева, ромашка лікарська, нагідки лікарські, хміль звичайний.

Анальгетичну активність комбінації досліджували на білих мишах масою 20-26 г на моделі "гарячої пластинки" та на моделі «оцтовокислі корчі». Визначали початковий поріг больової чутливості у всіх тварин під впливом відповідного ноцицептивного подразника: при вивченні досліджуваних речовин на моделі "гаряча пластина" як подразник використовувалась укріплена в ультратермостаті металева пластина з $t=54,6^{\circ}\text{C}$ і обчислювався час відповідної реакції в секундах (облизування лапок, виплигування, писк).

Корчі викликали внутрішньоочеревинним введенням 0,6% розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл/10 г маси мишей через 60 хвилин після внутрішньошлункового введення ВПГЕ. За тваринами спостерігали протягом 20 хв і підраховували кількість корчів. Анальгетичну активність оцінювали за здатністю лікарського засобу зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин порівняно з контрольною і виражали у відсотках.

Проводили введення досліджуваної комбінації внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду в 5 дозах – 50 мг/кг, 100 мг/кг, 250 мг/кг, 500 мг/кг, 750 мг/кг. Препарати порівняння диклофенак натрію та анальгін – в дозах 10 та 50 мг/кг для моделі "гарячої пластинки" та кеторолак (5 мг/кг) – «оцтовокислі корчі» відповідно.

Аналіз отриманих результатів комбінації на моделі "гарячої пластинки" показав, що найбільша активність комбінації спостерігалась в дозі 250 мг/кг, на 60 хвилині і становила (+45,40%) ($P < 0,05$). Диклофенак натрію та метамізол викликають підвищення больового порогу на (+78,26%) ($P < 0,05$) та (+64,24%) ($P < 0,05$) відповідно. А на моделі "оцтовокислі корчі" комбінація показала підвищення анальгезії на 57,4% ($P < 0,05$) по відношенню до контролю. У порівнянні з класичним неопіодним анальгетиком кеторолаком (5 мг/кг) виявлено анальгетичний потенціал 100% ($P < 0,05$).

Таким чином, можна зробити висновок, що досліджена ВПГЕ комбінація екстрактів звіробою звичайного, м'яти перцевої, ромашки лікарської, нагідків лікарських, хмілью звичайного проявляє помірний анальгетичний ефект та може додатково використовуватися у комбінованій терапії болю різного генезу.

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ БРОККОЛІ ВОДНОГО

Куценко Т.О.

Національний фармацевтичний університет

Загальновідомо, що пошук та створення нових ефективних та безпечних протівиразкових засобів, в тому числі рослинного походження, на сьогодні все ще залишається актуальною проблемою. Зацікавленість з цього приводу викликає можливість створення препаратів на основі біологічно активних речовин капусти брокколі (*Brassica oleracea*), зокрема надземної її частини.

Ця рослина містить багато корисних речовин, серед яких замінні та незамінні амінокислоти, сіркомісні сполуки, макро- та мікроелементи, вітаміни, холін, органічні кислоти, флавоноїди, дубільні речовини, гідроксикоричні кислоти тощо. З огляду на фітохімічний склад капусти брокколі можна припустити наявність у неї репаративної, антиоксидантної та мембранопротекторної дії, що є дуже важливим для лікування виразкових уражень шлунку.

Саме тому метою даної роботи стало дослідження протівиразкової активності та встановлення умовно-терапевтичної дози нового сухого екстракту надземної частини капусти брокколі (одержаного водною мацерацією у відношенні 1:10), розробленого на кафедрі хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету (завідуюча - професор В.С.Кисличенко). Препаратом порівняння в даному досліді був обраний альтан. Скринінгове фармакологічне дослідження протівиразкової активності екстракту капусти брокколі водного проводили в широкому діапазоні доз (1, 15, 25, 50 мг/кг) з метою встановлення умовно-терапевтичної дози на моделі спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів, яку відтворювали згідно з Методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України. Досліджуваній фармакологічний препарат у різних дозах та препарат порівняння (альтан у дозі 1 мг/кг) вводили внутрішньошлунково в лікувально-профілактичному режимі.

По закінченні досліді тварин виводили з експерименту в умовах евтаназії, згідно з вимогами біоетики, забирали шлунки і проводили їх макроскопічне вивчення, оцінюючи показники інтенсивності утворення виразкових дефектів у слизовій оболонці шлунка (СОШ): відсоток тварин з виразками в групі, середню площу виразок, виразковий індекс, що дало змогу розрахувати інтегральний показник терапевтичного ефекту препаратів – протівиразкову активність.

Аналізуючи здатність екстракту брокколі зменшувати площу виразок в умовах спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів, слід відзначити, що у діапазоні доз 15-50 мг/кг вона достовірно скорочувалася, що свідчить про протівиразковий ефект досліджуваного засобу. Найбільший терапевтичний ефект екстракт брокколі водний чинив у дозі 15 мг/кг, оскільки саме у цій дозі була зафіксована найбільша протівиразкова активність, яка склала 73,47%. Препарат порівняння альтан чинив досить виражену протівиразкову активність на даній моделі, яка становила 63,03%, достовірно зменшуючи площу виразок у групі щурів, яких лікували.

Таким чином, проведене скринінгове вивчення протівиразкової активності водного екстракту з надземної частини капусти брокколі при експериментальному ураженні шлунка у широкому діапазоні доз дозволило встановити у нього наявність вираженої протівиразкової активності та визначити умовно-терапевтичну дозу яка складає 15 мг/кг для подальшого поглибленого вивчення даного екстракту, як потенційного протівиразкового засобу.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТІВ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ КОЛІТІ

Куценко Т.О., Семенів Д.В.*

Національний фармацевтичний університет,

*Івано-Франківський державний медичний університет

Відомо, що виразкові ураження ШКТ, зокрема виразкова хвороба шлунку та виразкові ураження кишечника (коліти, проктити), є одними з провідних у структурі гастроентерологічних захворювань. Також відомо, що застосування фітотерапевтичних засобів для лікування вказаних захворювань є доцільним. В раніше проведених нами дослідях встановлено проти-виразкову активність нових фармакологічних препаратів плодів аронії (субстанції аронії гідрофільної та ліпофільної) на різних моделях виразкового ураження шлунку.

Враховуючи це, цікавим було дослідити вплив названих препаратів аронії на перебіг виразкового ураження кишечника, що й стало метою нашої роботи.

Для цього було проведене вивчення ефективності субстанції аронії гідрофільної (САГ) та субстанції аронії ліпофільної (олії аронії) на моделі ацетатного коліту у щурів. Для експерименту були відібрані безпородні білі щури вагою 160-200г. Всього в експерименті було використано 6 груп щурів: 1 група - інтактний контроль, 2 група - контрольна патологія, 3, 4, 5, 6 групи - тварини, яких лікували олією аронії, САГ та референс-препаратами: олією обліпихи і кверцетином, в дозах 0,1 г/кг, 2 мл/кг, 0,1 г/кг, 5 мг/кг, відповідно. Досліджувані препарати застосовували у лікувальному режимі щоденно одноразово протягом 8 днів.

Оцінку інтенсивності виразкового ураження кишечника і активності препаратів проводили за макроскопічними показниками стану слизової оболонки кишечника (СОК) (наявність і інтенсивність гіперемії, набряку, геморагій) і інтенсивності утворення виразкових дефектів в ній (довжина ураженої ділянки кишечника і середня площа виразок та некротів у групі).

В результаті проведеного експерименту встановлено, що розвиток ацетатного коліту у щурів порівняно з інтактними тваринами супроводжується значною запальною реакцією, що виражається в розвитку набряку і гіперемії СОК, утворенні множинних крововиливів, а також звиразкуванням стінки кишечника.

Введення одного з досліджуваних препаратів - олії аронії - привело до значного пригнічення перебігу експериментального запально-виразкового процесу, що проявилось зменшенням запалення та виразкоутворення у СОК так: інтенсивність набряку, гіперемії, утворення геморагій; площа виразок та довжина ураженої ділянки кишки достовірно скоротилися на 27,63%-58,21% в порівнянні з групою контрольної патології.

При лікуванні щурів за допомогою САГ також встановлено зменшення вищеназаних показників на 26,29%-40,36%, що дещо поступається дії олії аронії.

Препарати порівняння – олія обліпихи та кверцетин – також чинили позитивний вплив на лікування експериментального ацетатного коліту, але поступалися ефекту досліджуваних препаратів, особливо олії аронії.

Таким чином, в результаті проведеного експерименту встановлено, що на моделі коліту, викликаного оцтовою кислотою, всі використані препарати чинили терапевтичний ефект. Найефективнішою за сукупністю визначених показників є олія аронії.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ОКСИДА АЗОТА, АКТИВНОСТИ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ В ТКАНЯХ КРЫС И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПАРАФАРМАЦЕВТИКОМ "ВИН-ВИТА"

Лазарчук О.А.

Луганский государственный медицинский университет

Недостаточная эффективность антиоксидантной системы с возрастом приводит к тому, что клетки постоянно подвергаются окислительному стрессу. Усиление окислительных процессов сопровождается индукцией оксида азота (NO), который выполняет разнообразные функции, выступая в качестве как цитопатогенного, так и цитопротективного агента.

В последнее время возрос интерес к природным антиоксидантам, как средствам, способным противодействовать процессам старения по механизму ингибирования свободно-радикального окисления. Биофлавоноиды кожицы и косточек красного винограда являются мощными антиоксидантами. Анализ полученных на сегодня экспериментальных данных позволяет обосновать целесообразность применения в качестве геропротекторного средства парафармацевтика растительного происхождения "Вин-Вита", обладающего выраженным антиоксидантным действием.

Цель работы: изучить влияние геропротекторного средства «Вин-Вита» на уровень метаболитов оксида азота, активность супероксиддисмутазы (СОД) в тканях, внеклеточную СОД, уровень NO в плазме и общую оксидантную (ООА) и антиоксидантную активность (ОАА) плазмы крыс разного возраста. Исследования проводили на белых крысах двух групп: 14-недельные (молодые) и 30-недельные (взрослые). Экспериментальную группу составили взрослые крысы, которые получали парафармацевтик на протяжении 30 дней, суточная доза – 5 мл концентрата с питьевой водой (1:4). Группами контроля служили 14-недельные и 30-недельные интактные крысы. Уровень метаболитов оксида азота (NO_2^- , NO_3^-) определяли с помощью реактива Грисса, активность СОД – по аутоокислению адреналина, ООА, ОАА плазмы – по общепринятой методике. В тканях печени, почек, сердца, мозга 30-недельных интактных крыс не наблюдалось достоверных изменений активности СОД, по сравнению с группой молодых животных. Возможно, что с возрастом (при инициации свободно-радикального окисления) антиоксидантная система позволяет компенсировать эти изменения с минимальным увеличением ферментативной активности. Была отмечена позитивная корреляция активности внеклеточной СОД с общей антиоксидантной и оксидантной активностью плазмы. Достоверным оказалось увеличение количества стабильных метаболитов оксида азота (NO_x) у интактных взрослых крыс, по сравнению с молодыми, как в тканях, так и в плазме крови. Применение парафармацевтика "Вин-Вита" привело к снижению уровня NO_x , увеличению активности цитозольной СОД во всех исследуемых тканях. Наблюдался достоверный рост ОАА плазмы, а ООА приближалась к нулевому уровню. Для всех тканей экспериментальной группы было характерно увеличение доли NO_2^- и снижение процентного содержания NO_3^- . Следовательно, парафармацевтик "Вин-Вита" как мощный антиоксидант выполняет не только функцию "ловушек" свободных радикалов (в основном, за счет биофлавоноидов), но и повышает ферментативную активность СОД.

Таким образом, нами установлены возрастные изменения уровня стабильных метаболитов оксида азота, как в тканях, так и в плазме крыс. Активность цитозольной СОД, внеклеточной СОД, общая оксидантная и общая антиоксидантная активность не изменялась. Выявлена возможность коррекции данных показателей парафармацевтиком с геропротекторным действием "Вин-Вита".

ІНКЛЮЗИВНІ КОМПЛЕКСИ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ З β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ: ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ АСПЕКТИ

Ларіонов В.Б., Борисюк І.Ю., Овчаренко Н.В.

Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України

Використання комплексів включення різноманітних лікарських засобів із β -циклодекстрином вже зарекомендувало себе, як один з перспективних шляхів у фармацевтичній практиці створення генеричних лікарських препаратів. Однак можливість передозування, що особливо важливе при використанні високоактивних нейротропних сполук (зокрема, похідні 1,4-бенздіазепіну), обумовлює необхідність визначення параметрів біоеквівалентності та особливостей фармакокінетичного профілю цих сполук. Метою роботи було визначення впливу утворення комплексу β -циклодекстрину з препаратами – проліками ряду 1,4-бенздіазепіну – гідазепамом та Леваною.

Досліди виконано на мишах-самцях, яким вводили ^{14}C -мічені аналоги гідазепаму та Левани або їх комплекси з β -циклодекстрином перорально у твіновій емульсії. Вміст загального радіоактивного матеріалу (після попереднього гідролізу мурашиною кислотою) та індивідуальних сполук (рідинна екстракція гомогенатів органів та препаративна тонкошарова радіохроматографія) визначали методом рідинної сцинтиляційної фотометрії.

Встановлено, що введення комплексу збільшує кількість похідних 1,4-бенздіазепіну, що надходять до системного кровообігу. Максимальна концентрація у плазмі крові збільшується у 1,5-1,7 рази. Також спостерігається збільшення площі під фармакокінетичною кривою, але не відмічено достовірного зсуву часу досягнення максимальної концентрації, що обумовлено, ймовірно, всмоктуванням з шлунково-кишкового тракту не комплексу, а вільної речовини. Введення гідазепаму у вигляді комплексу з β -циклодекстрином значно підвищує його концентрацію у головному мозку (у 2-2,7 рази). Практично незмінне співвідношення його концентрацій «мозок/плазма» та «печінка/плазма» також свідчить не про зміну ступеню його метаболізму, а про поліпшення всмоктування у шлунково-кишковому тракті. У випадку Левани відмічено протективну дію комплексоутворення з β -циклодекстрином відносно естерного зв'язку, який здатний до гідролізу.

Так, вміст активного метаболіту – 3-гідроксипохідного – у печінці зменшується у ~1,6 рази (у порівнянні з введенням субстанції без β -циклодекстрину), тоді як вміст активної речовини підвищується у такій же кількості. У той же час, вміст активного метаболіту у головному мозку збільшується внаслідок різних фізико-хімічних властивостей його та вихідної речовини.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПОХІДНИХ ПІД ШИФРАМИ „VAZ-10”, „L486-0021” ТА ПРЕПАРАТУ ПОРІВНЯННЯ „КСЕФОКАМ” НА МОДЕЛІ АД’ЮВАНТНОГО АРТРИТУ У ЩУРІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК

Литвиненко Г.Л., Ковальова Є.О.

ЦНДЛ Національного фармацевтичного університету

У хворих на ревматоїдний артрит найбільш частим і тяжким серед інших системних проявів є ураження нирок. За даними літератури ниркову патологію виявляють у 20–60% пацієнтів з ревматоїдним артритом, з яких у 17,0% діагностують гломерулонефрит, у 5,3% — амілоїдоз, у 35,1% — тубулоінтерстиційні порушення, у 21,3% — хронічну ниркову недостатність. Нестероїдні протизапальні препарати залишаються незамінними засобами фармако-терапії суглобового синдрому. Об’єкти дослідження у попередніх дослідах мали виразні властивості, характерні даній групі лікарських засобів.

Метою даної роботи було оцінити безпеку застосування похідних під шифрами "VAZ-10", "L486-0021" у дозі - 10 мг/кг та препарату порівняння "Ксефокам" у дозі - 0,3 мг/кг, вивчивши їхній вплив на функціональний стан нирок 35 нелінійних щурів самців з ад’ювантним артритом. Для моделювання патології використовували загальноприйнятту методику, яку відтворювали за даними А.І. Венгеровського та А.С. Саратикова. Лікування розпочинали з моменту введення ад’юванта Фрейда та продовжували протягом 30-ти діб. Дослідження функціонального стану нирок проводили по закінченню досліду за допомогою кліренс-методу оцінки судинно-клубочкового і канальцевого відділу нефрону в умовах 3-х годинного діурезу з водним навантаженням.

Результати дослідження засвідчили, що відтворена патологія ад’ювантного артрити у щурів, окрім запально-деструктивного ураження суглобів, супроводжувалась порушенням функції нирок. У тварин групи контрольної патології та тварин, що на тлі патології отримували лікування похідними "VAZ-10", "L486-0021" і препаратом порівняння "Ксефокам" спостерігали статистично значуще збільшення діурезу в 2 рази відносно інтактного контролю. Дослідні групи, що отримували лікування, за показником діурезу не відрізнялися від контрольної патології. На тлі значного збільшення діурезу екскреція креатиніну та білка знаходилась на рівні інтактного контролю, що свідчить про нормальну екскреторну функцію нирок та відсутність пошкоджень клубочково-канальцевої системи. Таким чином, зміни викликані патологією мають тимчасовий та зворотній характер, можливо за рахунок адаптивних можливостей тварин, у той час як у людей ураження органів має системний аутоімунний характер та більш тяжкий перебіг. Визначення показників у сироватці крові щурів показали, що концентрація креатиніну у тварин, які отримували похідні під шифрами "VAZ-10", "L486-0021" та препарат порівняння "Ксефокам" статистично не відрізнялась від інтактного контролю, що свідчить про відсутність гіперазотемії. У тварин контрольної патології спостерігали тенденцію до збільшення рівня креатиніну сироватки крові, у наслідок чого, дещо збільшувалась швидкість клубочкової фільтрації, чого не було встановлено у дослідних груп, що отримували лікування.

Таким чином, отримані результати свідчать, що відтворена патологія ад’ювантного артрити у щурів супроводжується функціональною дисфункцією нирок. Застосування досліджуваних зразків "VAZ-10", "L486-0021" та препарату порівняння "Ксефокам" не мало вираженого впливу на нирки, але й не погіршувало стан тварин відносно групи контрольної патології. Що вказує на недостатню силу монотерапії при наявності супутньої патології нирок та необхідність застосування додаткових засобів з нефропротерною дією.

ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ 1,5 – ДИГІДРОПИРОЛ-2-ОНІВ

Литвиненко Г.Л., Таран С.Г., Зубков В.О., Кизь О.В.
ЦНДЛ Національного фармацевтичного університету

Враховуючи те, що сучасні напрямки фармацевтичної науки спрямовані на створення високоефективних і безпечних лікарських засобів, пошук нових біологічно активних речовин, в тому числі і синтетичного походження, триває. З метою вирішення цієї задачі вченими каф. медичної хімії НФаУ під керівництвом проф. Таран С.Г., аспірантом Кизь О.В. був проведений синтез 10-ти похідних 1-феніл-4-R-аміно-1,5-дигідропрірол-2-онів під шифром „VAZ”.

Результати дискрипторного аналізу цього ряду похідних свідчать про потенційну наявність у них протизапальної, анальгетичної та жарознижувальної активності, що є характерними властивостями препаратів групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Актуальність вивчення цієї групи похідних обґрунтовується також тим, що НПЗЗ поряд з позитивними ефектами проявляють ряд характерних побічних ефектів, які обмежують їх застосування в клініці.

Завданням цієї роботи стало вивчення впливу хімічних сполук під шифрами „VAZ-4”, „VAZ-5”, „VAZ-6”, „VAZ-7”, „VAZ-8”, „VAZ-9”, „VAZ-10”, „VAZ-11”, „VAZ-12”, „VAZ-13” на перебіг гострого ексудативного карагенінового запалення лапи у щурів. Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково в діапазоні доз 0,1, 0,5, 1,0, 5,0, 10,0 та 20,0 мг/кг. Референтним препаратом був обраний високоефективний засіб - диклофенак натрію під торговою назвою „Ортофен“ (ВАТ „ФК „Здоров'я”).

За результатами проведеного дослідження встановлено, що на моделі ексудативного карагенінового запалення лапи у щурів виражену антиексудативну дію проявили референтний препарат “Ортофен“ ($ED_{50}=8$ мг/кг), хімічна сполука під шифром „VAZ-10” у дозі 10 мг/кг (60,67%). Помірну антиексудативну активність проявили сполуки під шифрами „VAZ-4” у дозі 1 мг/кг (30,89%), „VAZ-8” у дозі 5 мг/кг (31,14%), „VAZ-9” у дозі 10 мг/кг (32,51%) та „VAZ-12” у дозі 10 мг/кг (33,03%). Решта похідних 1,5-дигідропрірол-2-онів під шифрами „VAZ-5”, „VAZ-6”, „VAZ-7”, „VAZ-11” та „VAZ-13” антиексудативного ефекту не виявили.

Таким чином, результати проведених скринінгових досліджень впливу 10 похідних 1-феніл-4-R-аміно-1,5-дигідропрірол-2-онів на перебіг гострого ексудативного карагенінового запалення лапи у щурів свідчать про те, що для подальшого фармакологічного вивчення з метою пошуку нового НПЗЗ представляє інтерес речовина під шифром „VAZ-10” ($ED_{50}=1,4$ мг/кг), яка за величиною ED_{50} має перевагу над препаратом порівняння ортофеном ($ED_{50}=8$ мг/кг) у 5,7 разів.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО МЕТАБОЛИТОТРОПНОГО КАРДИПРОТЕКТОРА «ЛИЗИНИЙ»

Мазур И.А., Беленичев И.Ф., Колесник Ю.М., Кучеренко Л.И,
Абрамов А.В, Бухтиярова Н.В.

Запорожский государственный медицинский университет, НПО «Фарматрон»

Несомненные перспективы в клинической практике имеют препараты, способные прервать или уменьшить каскад неблагоприятных метаболических реакций, вызванных ишемией миокарда - метаболические кардиопротекторы, которые не только нормализуют энергетический метаболизм миокарда, тормозят проявление оксидативного стресса, ограничивают инициацию апоптоза, но и влияют на формирование эндотелиальной дисфункции.

В клинической практике широкое применение нашли триметазидин, милдронат, энергостим и др. Однако, у этих препаратов не обнаружено эндотелиопротективное действие, что уменьшает их кардиопротективный эффект.

В этой связи на НПО «Фарматрон» был создан препарат под рабочим названием «Лизиний», представляющий собой соль L-лизина и 1,2,4-триазолилкарбоновой кислоты и проявляющий кардиопротективную, противоишемическую, противовоспалительную и антиоксидантную активность (Пат. № 86668). Целью настоящего исследования – провести оценку эндотелиопротективного действия «Лизиния» в условиях ишемии миокарда.

В исследованиях было установлено, что курсовое назначение «Лизиния» (50 мг/кг) белым беспородным крысам с экспериментальной ишемией миокарда приводило к увеличению плотности эндотелиоцитов в коронарной нисходящей артерии, увеличению в них содержанию РНК, уменьшению плотности апоптотически измененных клеток по сравнению с группой нелеченных животных ($p < 0,05$).

В миокарде животных, получавших «Лизиний», обнаружено увеличение содержания восстановленного глутатиона на фоне более высокой активности глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и NO-синтазы, а также снижение маркеров оксидативного стресса – карбонилированных белков.

Таким образом, разработанный нами метаболитотропный кардиопротектор «Лизиний» проявляет выраженные эндотелиопротективное действие направленное на сохранение эндотелиоцитов коронарных сосудов, нормализацию тиол-дисульфидной системы, ограничение оксидативного стресса, что является обоснованием для его применения в качестве лекарственного препарата при ряде сердечно-сосудистых заболеваний.

**ЗМІНИ РІВНЯ NO У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ
МФТП-ІНДУКОВАНОГО ПАРКІНСОНІЗМУ НА ФОНІ ОТРИМАННЯ
АМАНТАДИНУ СУМІСНО З МЕЛОКСИКАМОМ**

Макаренко О.В., Мамчур В.Й.

Дніпропетровська державна медична академія

Хворобу Паркінсона (ХП) традиційно розглядають як захворювання, котре переважно уражає моторну сферу. В клініці найчастіше зустрічається «змішана» - акінетико-ригідно-треморна форма паркінсонізму – 65-70% випадків ХП.

Проте, крім моторних симптомів (акінезія, ригідність та тремор), у клінічній практиці ХП мають місце і немоторні прояви. Більш того, по мірі прогресування захворювання деякі з них набувають домінуючого клінічного значення, виявляючи негативний вплив на якість життя пацієнтів, приводячи до їх інвалідизації та скорочення тривалості життя. Немоторні прояви ХП включають вегетативні, психічні, дисомнічні, сенсорні, а саме, больовий синдром та деякі інші розлади.

Нашу увагу привертає проблема знеболення больового синдрому при паркінсонізмі на фоні антипаркінсонічної терапії амантадином. Так, в попередніх дослідженнях встановлено, що найбільш безпечним та ефективним болетамуючим засобом на фоні терапії амантадином паркінсонічного синдрому є мелоксикам [О.В. Макаренко, 2009 р].

Метою роботи стало визначення знеболюючої активності досліджуваної комбінації та змін рівня NO у сироватці крові щурів з експериментальним еквівалентом «змішаної» форми паркінсонізму (МФТП-індукованим паркінсонізмом)

Дослідження проведені на 18 щурах, масою 280-300 г. з МФТП-індукованим паркінсонізмом, котрий викликали системним введенням нейротоксину МФТП в дозі 30 мг/кг. Знеболюючу активність вивчали на моделі термоподразнення кореня хвоста у щурів [Доклінічні дослідження лікарських засобів / Стефанов О.В., 2001 р], в сироватці крові визначали рівень стабільних метаболітів NO за методом Грися [Л.А. Данилова, 2003 р].

При аналізі болетамуючої активності досліджуваної комбінацій (амантадин 50 мг/кг сумісно з мелоксикамом 1 мг/кг) та моноантипаркінсонічної терапії амантадином у щурів з МФТП-індукованим паркінсонізмом відповідна реакція на термоподразнення (вода 60°C) в групі контроль знизилась до $2,25 \pm 0,26$ с ($p \leq 0,05$), проте на фоні отримання амантадином майже не змінилась у порівнянні з показниками вихідного стану. Анальгетичний потенціал комбінації амантадину з мелоксикамом у 6,6 ($p \leq 0,05$) рази вищим у порівнянні з показниками групи контролю на 90 хвилині експерименту.

За умов експериментального паркінсонізму показано зниження рівня стабільних метаболітів NO в сироватці крові у 1,78 ($p \leq 0,05$) рази, а також відмічено, що при введенні антипаркінсонічного засобу спостерігалось статистично значиме зниження рівня NO на 39,2% (гр. амантадину) у порівнянні з показниками інтактних тварин. При додаванні до амантадину мелоксикаму зафіксовано збільшення вісту стабільних метаболітів на 52,12% ($p \leq 0,05$) у порівнянні з показниками групи контролю.

Таким чином, за умов експериментального еквіваленту «змішаної форми» ХП амантадин сумісно з мелоксикамом сприяли підвищенню рівня стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові та збереженню знеболюючих властивостей мелоксикаму на фоні терапії амантадином.

НЕЙРОТРОПНА АКТИВНІСТЬ ІЗОМЕРНИХ СЕЧОВИН

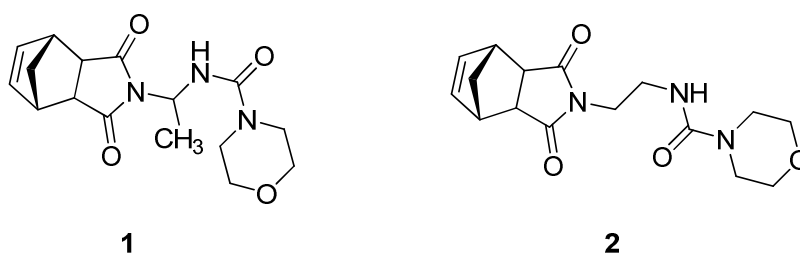
Мамчур В.Й.*, Зленко О.Т.*, Кас'ян Л.І.***, Бондаренко Я.С.**

*Дніпропетровська державна медична академія,

**Дніпропетровський національний університет ім. Олеса Гончара

Однією з головних задач сучасної медицини є пошук доступних ефективних препаратів, здатних перевершити терапевтичні якості існуючих лікарських засобів. Крім того важливим питанням залишається дослідження впливу структурних змін в молекулах на характер та силу біологічної дії.

Метою даного дослідження є вивчення нейротропної (анальгетичної, протисудомної, та транквілізуючої) активності сечовин (**1**, **2**), що містять в своїй структурі карбасний біциклічний фрагмент.



Досліди проводилися на білих мишах. Сполуки вводилися внутрішньоочеревинно у дозі $1/10$ LD₅₀. Активність розраховувалася у відсотках стосовно контрольної групи тварин, що одержали ізотонічний розчин хлориду натрію в тім же об'ємі.

Дослідження гострої токсичності виконували за методом Літчфільду та Вілкоксона в модифікації В.Б. Прозоровського. Протисудомну активність визначали за допомогою тесту «коразолових судом», транквілізуючу – за часом збільшення тривалості гексеналового сну.

Аналіз результатів дослідження сечовин однакового складу, але з різним розташуванням структурних фрагментів показав, що вивчені сполуки є малотоксичними (LD₅₀ склало 1028 та 1900 мг/кг відповідно для **1** та **2**). Володіючи досить низкою токсичністю, ці речовини продемонстрували досить високий ступінь анальгетичної дії (81 і 108 %).

Виразна транквілізуюча дія (125 %) характерна лише для сполуки **2**, для сечовини **1** вона значно нижча (19 %).

З іншого боку, вивчення протисудомної дії виявило досить низький рівень останньої (40 %) для першого зразку (сполука **1**) і навпаки проконвульсантну активність сполуки **2** (-50 %).

Таким чином, отримані дані свідчать про визначальну роль структури ациклічного фрагменту в здійсненні нейротропних ефектів вивчених препаратів.

СПІВВІДНОШЕННЯ АНАЛЬГЕТИЧНОГО ТА СПАЗМОЛІТИЧНОГО КОМПОНЕНТІВ ДІЇ НЕОПІОЇДНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Мамчур В.Й., Нефьодов О.О., Шепетько М.В., Дронов С.М.
Дніпропетровська державна медична академія

Проблема фармакологічного регулювання болю залишається актуальною у сучасній медицині. Різноманітність та багатогранність патогенетичних механізмів формування ноцицептивної перцепції, неповне вивчення способів їх тамування призводить до значної розповсюдженості больових синдромів. Найчастішим симптомом безлічі захворювань є біль, зокрема той, що супроводжується спастичними реакціями. Препарати, що нівелюють спазм, усувають ноцицептивне вогнище у внутрішніх органах і тим самим реалізують свій ефект як знеболюючі засоби. Відомо, що неопіоїдні анальгетики мають цілу низку фармакологічних ефектів, серед яких є протизапальна, анальгетична, антипіретична та антиагрегантна дія.

Проведені нами експериментальні дослідження дійсно виявили здатність НПЗЗ чинити міорелаксуючу дію на гладеньку мускулатуру. При порівняльному вивченні міотропної активності ненаркотичних анальгетиків встановлено, що всі досліджувані препарати мають спазмолітичну дію різного ступеню виразності. При використанні методу міографічної реєстрації на ізольованих сегментах грудної аорти щурів, активність анальгетиків (EC_{50}) розподілялася таким чином: піродазол > кеторолак > мелоксикам > лорноксикам > парекоксиб > диклофенак натрію > метамізол > декскетопрофен. За спазмолітичною ефективністю досліджені препарати розподілилися наступним чином: мелоксикам > декскетопрофен > диклофенак натрію > метамізол > піродазол > кеторолак > парекоксиб > лорноксикам.

Ми порівняли анальгетичну активність неопіоїдних анальгетиків використовуючи максимальний антиноцицептивний потенціал, отриманий на моделі больового подразнення «hot plate» із спазмолітичною активністю досліджених НПЗЗ (за величиною ефекту при EC_{50}). За обома групами даних був врахований умовний коефіцієнт, який відображав ефективність того чи іншого досліджуваного лікарського засобу. Після цього, ми співвіднесли отримані дані та вивели загальний коефіцієнт, який показав доволі цікаві результати. Отримані нами дані свідчать про те, що антиноцицептивний та спазмолітичний потенціал вивчених неопіоїдних анальгетиків не залежить від анти-ЦОГ-селективності, що також підтверджують літературні дані. Аналіз даних свідчить про відсутність чіткої певної відповідності між вираженістю анальгетичного (супрасегментарного) та міолітичного ефектів. З одного боку, лорноксикам, у якого антиноцицептивна активність була найбільш низькою, є також і найбільш слабким спазмолітиком. Однак, найбільш потужні анальгетики кеторолак, диклофенак натрію, метамізол володіють або слабкою, або помірною спазмолітичною активністю. Особливості беззаспокійливої та спазмолітичної дії неможна підпорядкувати і приналежності до класифікаційної групи інгібіторів ізоферментів ЦОГ. Відповідний взаємозв'язок виявляється при співставленні спазмолітичних властивостей з інтенсивністю кількості метаболітів оксиду азоту. Найбільш активні спазмолітики мелоксикам та декскетопрофен викликають більш значне накопичення похідних NO. Найменш виразна спазмолітична активність у лорноксикама, парекоксиба, кеторолака супроводжується низьким рівнем стабільних метаболітів. Саме цей показник вказує на необхідність корекції окремих препаратів, що забезпечує посилення інгібуючого впливу на спастичні процеси. На перше місце в цьому ряду виступають кеторолак, лорноксикам, піродазол та парекоксиб.

Цей факт може бути цікавим в фармакотерапії патологічних станів, що супроводжуються больовим синдромом та спастичними реакціями різного генезу.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ ПОХІДНОГО 1,2,4-ТРИАЗИНО-ХІАЗОЛІНУ ТА ВІНПОЦЕТИНУ НА АКТИВНІСТЬ NSE У НАРКОТИЗОВАНИХ КОТІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ІШЕМІЄЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Маринич Л.І., Степанюк Г.І., Берест Г.Г.,* Коваленко С.І.*

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

*Запорізький державний медичний університет

Відомо, що глибина та важкість ішемічного пошкодження головного мозку в значній мірі визначає ступінь вираженості та тривалість збереження вогнищевих неврологічних симптомів (R.A.Crisostomo, 2003). Для подальшого прогнозу перебігу даного патологічного стану велике значення має визначення розміру некрозу мозкової тканини в гострому періоді ішемічного інсульту (В.И. Скворцова, 2001). Одним із методів, який дозволяє оцінити ступінь пошкодження мозкової тканини є визначення рівня нейрон-специфічної енолази (NSE), яка являється нейронспецифічним маркером. В попередніх дослідженнях нами встановлено, що похідне 1,2,4-триазино-хіназоліну з лабораторним шифром МТ-279 в дозі 10 мг/кг стимулює кровопостачання головного мозку у наркотизованих котів з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) (Л.І. Маринич, Г.І. Степанюк, 2010). Ці дані дають підставу сподіватись на наявність у вказаної сполуки церебропротекторного ефекту, що і стало підґрунтям для проведення даного дослідження.

Мета: дати порівняльну оцінку впливу сполуки МТ-279 та вінпоцетину на активність NSE на моделі ГПМК для визначення перспективності даної речовини для подальших досліджень в якості церебропротекторного засобу.

Матеріали та методи: ГПМК моделювали у 15 наркотизованих котів-самців (3,2 – 5,0 кг) шляхом одnobічної оклюзії загальної сонної артерії. Експериментальних тварин було розділено на 3 групи по 5 у кожній: перша група – тварини з ГПМК, яким в/в вводили фізіологічний розчин NaCl (контрольна група), друга група – тварини з ГПМК, яким вводили сполуку МТ-279 в дозі 10 мг/кг в/в, третя група – тварини з ГПМК, яким вводили вінпоцетин в дозі 5 мг/кг в/в. Кожну речовину вводили тричі протягом доби: перше введення здійснювали через 40 хв після моделювання ГПМК, решта – з інтервалом у 8 годин. Активність NSE визначали за допомогою імуноферментного аналізу до моделювання ГПМК та через 8 годин після останнього введення речовин.

Результати та їх обговорення: Аналіз отриманих даних показав, що після в/в введення сполуки МТ-279 котам з ГПМК так само, як і вінпоцетину спостерігається вірогідне гальмування активності NSE. Так, після останнього введення речовин активність NSE зросла відносно фонових показників відповідно на 670 і 588% проти 1018% у контролі. Тобто, під дією МТ-279 та вінпоцетину активність NSE у котів з ГПМК була вірогідно меншою, ніж у контролі відповідно у 1,5 та 1,7 рази. Зазначені зміни активності NSE у ішемізованому мозку на тлі сполуки МТ-279 та вінпоцетину може бути ознакою спроможності обох речовин зменшувати глибину та важкість ішемічних пошкоджень мозкової тканини.

Таким чином, в/в введення похідного 1,2,4-триазино-хіназоліну з лабораторним шифром МТ-279 в дозі 10 мг/кг в такій же мірі як і вінпоцетин в дозі 5 мг/кг зменшує активність NSE у сироватці крові котів з ГПМК, що може бути свідченням наявності у них церебропротекторної дії. За величиною вказаного ефекту сполука МТ-279 практично прирівнюється до референс-препарату. Отримані дані вказують на доцільність поглибленого вивчення фармакологічних властивостей похідного 1,2,4-триазино-хіназоліну з лабораторним шифром МТ-279.

АНТИЕКСУДАТИВНА АКТИВНІСТЬ ІНДОЛІНОРЕНУ

Маркіна А.Ю., Тюпка Т.І.

Національний фармацевтичний університет

Діуретичні засоби широко застосовують при периферичних набряках, хронічній недостатності кровообігу, гіпертонічній хворобі та ін. захворюваннях. Особливу увагу в практичній медицині привертають діуретики, які поряд з діуретичною дією проявляють інші супутні види активності, у тому числі - антиексудативну.

Однак, номенклатура вищеназваних сечогінних засобів досить обмежена. У зв'язку з цим, пошук нових діуретичних засобів з протизапальними властивостями є актуальною проблемою. Перспективною щодо цього є група ацильованих похідних 2- оксоіндоліну, відомостей про яку у доступній нам літературі ми не зустріли.

Метою даної роботи є вивчення антиексудативної активності ацильованого похідного 2 –оксоіндоліну з умовною назвою індолінорен, який за попередніми скринінговими дослідженнями проявив виражену діуретичну активність.

Матеріали та методи дослідження. Досліди проведені на 30 білих нелінійних щурах-самцях масою 200 ± 20 г., розподілених на 3 групи: 1-ша – контрольна, 2-га - щури, яким вводили індолінорен, 3-я - щури, яким вводили препарат порівняння.

Антиексудативну активність індолінорену вивчали на моделі гострого карагенінового запалення, викликаного субплантарним введенням у задню лапу щурів 0,1 мл 1% розчину карагеніну. Індолінорен вводили одноразово внутрішньошлунково за 1 годину до моделювання запалення у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80.

В якості препарату порівняння використовували вольтарен (Novartis Pharma / Швейцарія) у ефективній дозі (8 мг/кг).

Контрольна група тварин отримувала дистильовану воду у відповідному об'ємі. Антиексудативну активність досліджуваної речовини оцінювали за здатністю гальмувати розвиток набряку лапки на момент максимального його прояву за методикою А.С.Захаревського і розраховували у відсотках відносно контролю за формулою:

$$A=100\% - ((V_{oe} - V_{3e}) : (V_{ok} - V_{3k})) \times 100,$$

де А- антиексудативна активність, %;

V_{oe} - об'єм набряклої лапки в експерименті;

V_{3e} - об'єм здорової лапки в експерименті;

V_{ok} - об'єм набряклої лапки в контролі;

V_{3k} - об'єм здорової лапки в контролі.

Результати дослідження. Нами була вивчена антиексудативна активність індолінорену - ацильованого похідного 2 –оксоіндоліну. Експериментально встановлено, що індолінорен вірогідно зменшує запальний набряк у щурів на 35%, одна поступається препарату порівняння – вольтарену, який пригнічує запальний набряк на 54% порівняно з контрольною групою щурів.

Висновки. Нова сполука індолінорен, як потенційний діуретичний засіб проявляє виражену антиексудативну активність.

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ЦУКРОЗНИЖУЮЧОЇ ДІЇ

Марченко М.В., Крутських Т.В., Загайко А.Л.
Національний фармацевтичний університет

Цукровий діабет (ЦД) – це група обмінних захворювань, які проявляються гіперглікемією, і виникають у результаті порушення секреції інсуліну, його дії або обох цих факторів. В Україні захворюваність на цукровий діабет, як і в інших країнах світу, щорічно зростає. Епідеміологічні дослідження, які проводяться у світі, дозволяють стверджувати, що наведені показники розповсюдженості цукрового діабету II типу є заниженими як мінімум на третину: більшість хворих навіть не підозрюють про наявність даного захворювання та не отримують адекватної терапії. Діагноз у пацієнтів цієї категорії, в кращому випадку, ставиться випадково, в гіршому – лише при розвитку тієї чи іншої макроваскулярної катастрофи, що закінчується у багатьох хворих фатально. З огляду на сказане, стає очевидним виключне значення проблеми пошуку та створення нових препаратів для лікування цукрового діабету II типу. Сучасні монопрепарати, які використовуються для лікування ЦД 2 типу, спрямовані на пригнічення метаболічних процесів механізму інсулінорезистентності та є ефективними протягом нетривалого часу (5-6 років).

В подальшому виникає необхідність комбінації з двох або більшої кількості препаратів з різним механізмом дії. Особливий інтерес викликають субстанції для лікування ЦД 2 типу, які розроблені вченими НФаУ – діакамф і глісульфазид. Діакамф проявляє цукрознижувальну та антиоксидантну активність, збільшує чутливість до інсуліну, покращує толерантність до вуглеводів, пригнічує глюкогенез, сприяє зниженню функціональної напруги клітин, які продукують інсулін, та відновленню морфологічної структури панкреатичних ostrivciv. Він пригнічує початкові реакції неферментативного гликозилювання і оксидативний стрес, знижує гіпертриглицеридемію, рівень вільних жирних кислот та атерогенної фракції холестерину. Глісульфазид, у свою чергу, стимулює секрецію інсуліну шляхом зниження порогу чутливості β -клітин підшлункової залози до глюкози, підвищує чутливість до інсуліну і ступінь його зв'язування з клітинами-мішенями, збільшує вивільнення інсуліну, посилює вплив інсуліну на поглинання глюкози м'язами і печінкою, гальмує ліполіз у жировій тканині, діє на другій стадії секреції інсуліну.

На сьогоднішній день на кафедрі біологічної хімії під керівництвом завідуючої кафедри професора Вороніної Л.М. були проведені експериментальні дослідження з виявлення можливості сумісного використання діакамфу та глісульфазиду. Дослідження проводили на самцях щурів лінії Wistar масою 200-230 г, які утримувалися на стандартному раціоні віварію. Тварини були поділені на дві групи: 1 – контрольні тварини, 2 – тварини з експериментальною інсулінорезистентністю. Модель інсулінорезистентності у експериментальній групі тварин викликали утриманням на раціоні з високим (близько 60% замість 11% у контрольних тварин) вмістом ліпідів. Глісульфазид, діакамф та їх комбінації вводили у шлунок тваринам з експериментальною інсулінорезистентністю. Вміст глюкози у периферичній крові тварин визначали глюкозооксидазним методом за допомогою стандартних наборів реактивів. Дослідження показали, що при одночасному введенні експериментальним тваринам вищезазначених субстанцій у значно нижчих дозах, ніж при монотерапії, вміст глюкози у крові піддослідних тварин знижувався за менший час. Тому, для забезпечення дефіциту вітчизняних цукрознижувачих препаратів на фармацевтичному ринку України є перспективним створення нової лікарської форми на основі комбінації глісульфазиду та діакамфу.

ВЛИЯНИЕ КОРВИТИНА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕОЛОГИИ И ГЕМОСТАЗА КРОВИ КРЫС С ИШЕМИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ МИОКАРДА

Маслова Н.Ф., Крамаренко Е.А., Суховецкая Л.Ф., Шаломай А.С.*

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»,

* НПЦ «Борщаговский ХФЗ», г. Киев

Одной из наиболее важных проблем современной медицины является поиск и создание эффективных средств, действующих на многие звенья патогенеза заболеваний и сочетающих различные виды фармакологического действия, прежде всего, антиоксидантное и антикоагулянтное. Указанное обусловлено общеизвестной ролью оксидативного стресса в клинической манифестации более 100 заболеваний, развитие которых ведет к тяжелым осложнениям, связанным с нарушением системы гемостаза – активацией свертывающей системы крови. В этой связи интерес представляют данные о фармакологических свойствах природных биофлавоноидов, в частности, кверцетина, который проявляет антиоксидантную, мембранстабилизирующую, цитопротекторную, противовоспалительную, антигипоксическую, гемореологическую и другие виды активности, и может рассматриваться как потенциальное средство антикоагулянтного действия.

Цель работы – изучение влияния препарата Корвитин на некоторые реологические показатели и систему гемостаза у крыс с ишемическим повреждением миокарда сравнительно с Ацелизином-КМП. Ишемическое повреждение сердца моделировали с помощью подкожных инъекций изадрина в дозе 100 мг/кг с интервалом в 24 ч. О состоянии животных судили по показателям ЭКГ, которые регистрировали в динамике, а также их выживаемости. Действие препарата оценивали по его влиянию на вязкость крови, что включает: время свертывания крови по Моравицу, концентрацию фибриногена, активированное частичное (парциальное) тромбoplastинное время (АЧТВ), протромбиновое и тромбиновое время, которые определяли на гемокоагулометре CGL-2110 фирмы «Солар», а фибринолитическую активность – по Astrup. На моделях изадринового некроза миокарда у экспериментальных животных Корвитин в терапевтической дозе проявляет гемореологический и незначительный гипокоагуляционный эффекты. Указанное выражается в восстановлении до уровня нормы показателя вязкости крови и нормализации времени свертывания крови животных; его применение ослабляет признаки гиперкоагуляции, что выражается в тенденции к удлинению показателей АЧТВ, тромбинового и протромбинового времени, снижению концентрации фибриногена и к повышению общей фибринолитической активности крови животных. Сравнительные исследования препаратов показали, что Корвитин в дозе 30 мг/кг в отличие от Ацелизина-КМП достоверно снижает вязкость крови до уровня интактного контроля. В тоже время, Ацелизин-КМП в отличие от Корвитина достоверно увеличивает протромбиновое время, превышая уровень нормы. Оба препарата в равной степени нормализуют время свертывания крови и проявляют одинаковую тенденцию к снижению повышенной концентрации фибриногена и увеличению сниженной фибринолитической активности крови при экспериментальной ишемии миокарда у животных. Следует отметить, что у животных с экспериментальным некрозом миокарда Корвитин оказывает более выраженный противоишемический эффект, чем Ацелизин-КМП, что выражается в отсутствии смещения сегмента ST выше изолинии. Вероятно, защитное действие Корвитина в условиях изадринового повреждения миокарда обеспечивается не только его антиоксидантным, мембраностабилизирующим и кардиопротекторным действиями, а также его способностью повышать адаптацию к гипоксии, что является необходимым при ишемическом поражении сердца.

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ СУЛЬФОНІЛОКСАМІДУ

Матвійчук А.В., Таран А.В., Самура Б.А., Кириченко О.А.

Національний фармацевтичний університет

Пошук біологічно активних речовин і створення наукових основ цілеспрямованого синтезу лікарських засобів являє собою одну із найважливіших задач сучасної фармацевтичної та фармакологічної науки.

У ряду похідних щавлевої кислоти були одержані ефективні лікарські засоби і протягом багатьох років вони залишаються об'єктом інтенсивних досліджень. Під керівництвом професора Банного В.П. на базі 4-амінобензолсульфонілоксамідів був виконаний цілеспрямований синтез нових груп біологічно активних сполук: бензоїльних, етоксалільних, аренсульфонільних, – похідних сульфаніламідів.

Результати фармакологічних досліджень показали, що нові групи сполук проявляють гіпоглікемічну і діуретичну активність.

Значний гіпоглікемічний ефект показали метилові ефіри 4-N-R-сульфамідооксамінових кислот та аміді 4-(метоксаліламіно)-бензолсульфонілоксамінової кислот, які у досліджуваних дозах знижували рівень цукру у крові на 3,85-6,14%.

Помірну гіпоглікемічну активність проявили також 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-оксанілати 1-адамантиламонію, які знижували рівень глюкози у середньому на 2,8-5,8%. Найменший цукрознижувальний ефект проявила більшість 4-N-R-амідів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-оксанілових кислот, які у дозах, що вивчалися, зменшували кількість глюкози у плазмі крові на 3,7-4,8%.

Об'єднання в одній молекулі двох оксамоїльних радикалів приводить до значного зниження токсичності сполук і пролонгування цукрознижувального ефекту.

Вивчення впливу досліджуваних речовин на видільну функцію нирок проводили на білих щурах-самцях масою 120-160 г за методом Е.Б.Берхіна. При вивченні було використано по 7 тварин у кожній серії дослідів.

При вивченні водного діурезу щурів тримали на постійному раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин тримали впродовж 2 годин без їжі та води. Потім їм вводили за допомогою зонду у шлунок дослідні речовини у виді водної суспензії, одночасно з водним навантаженням у кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини. Сечі збирали через кожну годину протягом 4 годин.

Визначення вмісту креатиніну у сечі проводили за методом Фоліна на фотоелектроколориметрі із зеленим фільтром. Аналіз одержаних експериментальних даних проводили у порівнянні з еталонними діуретиками - гіпотіазидом і фуросемідом.

Виражену діуретичну дію виявили бутилоксаміди 4-(аренсульфамідо)-бензолсульфонілоксамінових кислот і метилові ефіри 4-N-R-сульфамідооксанілових кислот. Вони викликають збільшення діурезу на 27,3-126,0%.

Заміщені аміді аренсульфонілоксамінових кислот викликають збільшення діурезу на 9,6-141,5%. Найбільш активною виявилася речовина, яка містить 4-амінофенільний і карбоксиамільний замісники у молекулі амідів аренсульфонілоксамінової кислоти.

Таким чином, серед досліджуваних речовин найбільший діуретичний ефект проявив гідрозид 4-(γ -оксипропілоксамідосульфоніл)-оксанілової кислоти, який за діуретичною активністю перевищує гіпотіазид, але поступається фуросеміду. Дана сполука є перспективною для подальшого дослідження з метою створення нового препарату.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ ТА КОРЕНЯ ЛОПУХА НА МОДЕЛІ КАРАГЕНІНОВОГО НАБРЯКУ У ЩУРІВ

Мохамад Махмуд Ассаф, Щокіна К.Г.
Національний фармацевтичний університет

Незважаючи на велику кількість протизапальних засобів, проблема ефективної та безпечної терапії запалення досі не вирішена. Тому для корекції запальних захворювань постійно проводиться пошук нових схем лікування та препаратів з нетрадиційним механізмом дії та мінімальними побічними ефектами. Одним з перспективних напрямків створення безпечних та ефективних протизапальних препаратів є фітотерапія.

В останні роки інтерес до препаратів рослинного походження підвищився. Їх перевагою перед синтетичними засобами є м'яка фізіологічна дія, мінімальна токсичність, відсутність звикання та пригнічення імунітету, можливість тривалого використання тощо.

Однією з лікарських рослин, які багато років використовуються в народній медицині при лікуванні запальних захворювань суглобів, є лопух великий. В якості лікарської сировини використовуються як корені, так і листя лопуха. Тому є актуальним провести поглиблене дослідження протизапальної активності екстрактів кореня та листя лопуха великого, що дозволить розширити асортимент протизапальних засобів та дозволить оптимізувати протизапальну терапію.

При проведенні досліджень фармакологічної активності потенційних протизапальних засобів одним з адекватних і інформативних критеріїв їх активності є антиексудативна дія. Тому метою дослідження стало експериментальне дослідження протизапальної дії екстрактів кореню та листя лопуха великого на моделі гострого асептичного запалення - карагенінового набряку у щурів. В якості препарату порівняння було обрано кверцетин, який є препаратом рослинного походження з доведеною у попередніх дослідженнях антиексудативною активністю. Досліджувані препарати вводили внутрішньошлунково в профілактичному режимі протягом п'яти діб. Екстракти кореню та листя лопуха великого вводили в дозах 25 мг/кг, кверцетин – в умовно-ефективній дозі за протизапальною активністю, яка складала 5 мг/кг. Гостре асептичне запалення відтворювали введенням 1%-ного розчину карагеніну, який вводили щурам субплантарно в об'ємі 0,1 мл на тварину через 1 годину після введення досліджувані препаратів.

Вимірювання величини набряку лап у щурів при гострому ексудативному запаленні проводили за допомогою механічного онкометра за А.С. Захаревським в динаміці через 1, 2, 3, 4 і 6 годин після введення флогогенного агента. Антиексудативну активність досліджуваних речовин визначали за здатністю зменшувати розвиток набряку у порівнянні з групою контрольної патології, розраховували та виражали у відсотках.

За результатами, отриманими на даній моделі запалення, за значенням середньої (за 6 годин) антиексудативної активності обрані препарати можна розташувати таким чином: екстракт листя лопуха великого (57,4%) > екстракт кореню лопуха великого (30,4%) ≥ кверцетин (24,8%).

Отримані дані свідчать про наявність у екстракту листя лопуха вираженої антиексудативної активності, за якою він в 2,2 раза переважає препарат порівняння. Екстракт кореню лопуха в 1,9 раза поступається екстракту листя лопуха за антиексудативною дією, тобто можна стверджувати, що екстракт кореню лопуха має помірну антиексудативну активність, яка достовірно не відрізняється від дії кверцетину.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ ТА КОРЕНЯ ЛОПУХА

Мохамад Махмуд Ассаф, Щокіна К.Г.
Національний фармацевтичний університет

Незважаючи на велику кількість протизапальних засобів, проблема ефективної та безпечної терапії запалення досі не вирішена. Тому для корекції запальних захворювань постійно проводиться пошук нових схем лікування та препаратів з нетрадиційним механізмом дії та мінімальними побічними ефектами. Одним з перспективних напрямків створення безпечних та ефективних протизапальних препаратів є фітотерапія.

В останні роки підвищився інтерес до препаратів рослинного походження, яким притаманна м'яка фізіологічна дія, мінімальна токсичність, відсутність звикання та пригнічення імунітету, можливість тривалого використання тощо.

Однією з лікарських рослин, які багато років використовуються в народній медицині при лікуванні запальних захворювань суглобів, є лопух великий. В якості лікарської сировини використовуються як корені, так і листя лопуха. Тому дослідження протизапальної активності екстрактів кореня та листя лопуха великого дозволить розширити асортимент протизапальних засобів та дозволить оптимізувати протизапальну терапію.

Відомо, що вивільнення медіаторів запалення при ексудації сприяє підвищенню проникності клітинних мембран, що призводить до подальших мембранодеструктивних процесів. Оскільки мембраностабілізуючі властивості є однією з важливих складових протизапальної дії, доцільним було визначити мембраностабілізуючу активність екстрактів кореня та листя лопуха великого.

Визначення мембранопротекторної дії вищесказаних екстрактів проводили на 25 безпородних білих щурах масою 180-220 г на моделі спонтанного гемолізу за методом F.C. Jager, який базується на визначенні протягом години екстинції позаеритроцитарного гемоглобіну, який надходить до міжклітинного середовища внаслідок спонтанного лізісу мембран еритроцитів та активації перекисного окиснення ліпідів.

Екстинція визначається при 540 нм. Як препарат порівняння був обраний кверцетин, який є антиоксидантним препаратом з виразною мембранозахисною та протизапальною активністю. Досліджувані препарати вводили внутрішньошлунково в профілактичному режимі протягом п'яти діб. Екстракти кореню та листя лопуха великого вводили в дозах 25 мг/кг, кверцетин – в умовно-ефективній дозі за протизапальною активністю, яка складала 5 мг/кг.

Аналіз даних експериментального дослідження виявив, що у щурів контрольної групи протягом години ступінь гемолізу склала 28,7%. Профілактичне застосування кверцетину та препаратів лопуха великого привело до достовірного зменшення ступеня гемолізу, що свідчить про наявність мембранопротекторних властивостей. За вираженістю мембраностабілізуючої активності обрані препарати можна розташувати наступним чином: екстракт листя лопуха великого (39,5%) = кверцетин (37,1%) > кверцетин (28,6%).

Отримані дані свідчать про наявність у екстрактів лопуха помірної мембраностабілізуючої активності, за якою екстракт листя лопуха не поступається препарату порівняння. Екстракт кореню лопуха в середньому 1,3-1,4 раза поступається за антиексудативною дією екстракту листя лопуха та кверцетину.

У дослідженнях антиексудативної та мембраностабілізуючої активності екстрактів кореня та листя лопуха великого була визначена їх умовно-ефективна доза, яка складає 25 мг/кг і буде використана в подальших дослідженнях.

ПОШУК АНАЛЬГЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД АЛКІЛАМІДІВ ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Набока О.І., Воронін С.М., Мігаль А.В.
Національний фармацевтичний університет

Вступ. Нестероїдні протизапальні засоби - одна з найширше вживаних фармакологічних груп в терапії болю. В переважній більшості випадків в первинній ланці охорони здоров'я препаратами вибору для лікування больового синдрому будь-якого ступеня вираженості залишаються саме вони, не дивлячись на рекомендації експертів ВОЗ використовувати цю групу препаратів в лікуванні легкого болю. У розвинених країнах ці препарати отримують 20-30% осіб літнього віку. Застосування НПЗЗ постійно збільшується. Велика «популярність» цієї групи препаратів пояснюється тим, що вони володіють протизапальним, анальгезуючим і жарознижуючим ефектами і приносять полегшення хворим з відповідними симптомами (запалення, біль, лихоманка), які супроводжують багато захворювань. Разом з тим, різні представники групи ненаркотичних анальгетиків володіють низкою побічних ефектів, у зв'язку з чим зацікавленість до пошуку нових і достатньо ефективних засобів не послаблюється.

Впродовж багатьох років увага вчених Національного фармацевтичного університету (НФаУ) зосереджена на синтезі, пошуку і розробці альтернативних препаратів на основі похідних дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти, які мають широкий спектр фармакологічної активності: протизапальну, анальгетичну, жарознижуючу, мембраностабілізуючу тощо.

Мета. У зв'язку з викладеним, метою даної роботи став пошук анальгетичних сполук в ряду алкіламідів дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти. Субстанції синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом професора І.В.Українця.

Матеріали та методи дослідження. Досліди виконані на нелінійних білих мишах обох статей масою 18,0-22,0 г. Лабораторних тварин отримували з віварію центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ (зав. лабораторією – д.фарм.н., професор Л.В. Яковлева), яка сертифікована ДФЦМОЗ України (посвідчення №34 від 29.12.2005 р.). До щурів ставилися згідно правил «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та наукових цілях». Вплив сполук на периферичну ноцицептивну систему вивчали на моделі оцтово-кислих корчів. Досліджувані речовини і препарат порівняння вольтарен вводили внутрішньошлунково в дозі 5 мг/кг. Результати дослідження обробляли статистично, з використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчено 30 нових похідних дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти на перебіг ноцицептивної реакції у білих мишей, що дозволяє визначити здатність речовин інгібувати медіатори болю та розвиток больової реакції. Результати скринінгу свідчать про виражену анальгетичну активність сполук під шифрами: ОА₁₆, ОА₁₈₋₂₀, ОА₂₂₋₂₄, ОА₂₆, ОА₂₇. Анальгетичний ефект у сполук під шифрами: ОА₉, ОА₂₁ і ОА₂₉ можна оцінити як слабкий і помірний. Решта похідних під шифрами: ОА₁₋₈, ОА₁₀₋₁₁, ОА₁₂₋₁₅, ОА₁₇, ОА₂₅ і ОА₃₀ не виявили анальгетичної дії. Найбільш активно пригнічували больову реакцію сполуки ОА₁₉₋₂₀, ОА₂₄, ОА₂₆ і ОА₂₇. Для подальшого вивчення, на рівні скринінгу, відібрана субстанція ОА₂₆.

Висновки: алкіламід дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти – перспективний клас анальгетичних засобів. Із 30 синтезованих сполук виявлено 9 сполук, що представляють інтерес для пошуку нових фармакологічних речовин із властивостями ННА або НПЗЗ.

ВИВЧЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ХІНОКАРБУ

Набока О.І., Вороніна Ю.В.

Національний фармацевтичний університет

Вступ. Діуретики – одна з груп лікарських засобів, яка найбільш широко використовується в медичній практиці при самих різних захворюваннях. Це лікарські препарати, які, блокуючи транспортні системи ниркових каналців, сприяють виведенню з організму надлишку електролітів і води, нормалізації внутрішнього середовища. Вони усувають набряки, зменшують вміст рідини в порожнинах тіла. Поряд із цим, у зв'язку з виділенням з організму іонів Na^+ і води під впливом сечогінних засобів знижується артеріальний тиск. Це використовується для лікування гіпертонічної хвороби. В останні два десятиліття на стрінках наукових видань з'явилися повідомлення про розширення показань у медичній практиці для діуретиків. В той же час за останні 30 років на світовому фармацевтичному ринку не з'явилось жодного нового класу діуретиків, хоча необхідність в таких препаратах очевидна. Тому, пошук більш ефективних і нешкідливих, з достатньою сировинною базою діуретичних засобів, залишається актуальною проблемою сучасної фармакології. На кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ, під керівництвом професора І.В. Українця, синтезований новий ряд хімічних сполук – похідних хінолін-2-карбонової кислоти, що проявляє сечогінну дію. Дані, накопичені в результаті вивчення нових сполук серед похідних хінолін-карбонових кислот, дозволяють сподіватись на перспективу створення на їх основі лікарських препаратів. Хінокарб – нове похідне хінолін-2-карбонової кислоти, діуретична дія якого в літературі не описана.

Мета: вивчити діуретичну активність, відібраної на етапі скринінгу субстанції, умовно названої «хінокарб».

Матеріали та методи дослідження. Специфічна фармакологічна активність хінокарбу вивчена на нелінійних білих щурах масою 200,0-220,0 г. за методом Є.Б.Берхіна. Під час досліду тварини знаходились у віварії при t° – 18-22 $^\circ\text{C}$, вологості 50-60%, природному світловому режимі «день-ніч», в стандартних пластикових клітках, на стандартному харчовому раціоні. До щурів ставилися згідно правил «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та наукових цілях». За 16 годин тварин не годували, залишаючи вільний доступ до води. Досліджувану субстанцію хінокарб (жовтий порошок без запаху, який добре розчинюється у воді) вводили внутрішньошлунково в дозах 1, 3, 5, 10, 15, 20 і 30 мг/кг у вигляді водного розчину. Гіпотіазид (препарат порівняння) щурам вводили в дозі 40 мг/кг у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Лабораторні тварини контрольної групи отримували адекватну кількість води (з розрахунку 25 мл/кг маси) з додаванням твіну-80. Збирання сечі здійснювали в спеціальних індивідуальних клітках фірми «Simax» (Чехословаччина) через 4 год. і через 24 години після введення субстанції. Електроліти визначали за допомогою біохімічного набору DAC - Spectromed S. R. L. (Молдова). Результати обробляли статистично з використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. Результати проведених досліджень свідчать про те, що хінокарб у дозах 5 і 10 мг/кг проявляє виражений діуретичний ефект, який перевершує аналогічну дію гіпотіазиду в дозі 40 мг/кг у 1,5 і 1,2 рази відповідно. Аналіз концентрації електролітів в сечі показав, що у хінокарба також виражена салуретична активність у вищезазначених дозах. При цьому натрійуретичний ефект перевершує калійуретичну активність.

Висновки. Хінокарб має виражену діуретичну дію. Як потенційний діуретик, представник нового ряду хімічних речовин, буде підлягати глибокому доклінічному вивченню із з'ясуванням механізмів діуретичної активності.

ПОШУК ДІУРЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД ПОХІДНИХ ХІНОЛІН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Набока О.І., Вороніна Ю.В., Хохлова Н.О.
Національний фармацевтичний університет

Вступ. Лікування і профілактика серцево-судинної недостатності, особливо ускладненої набряками та гіпертонічною хворобою, є однією з актуальних проблем сучасної фармакології та медицини. Для її розв'язання широко застосовується група діуретиків, які разом із позитивним лікувальним впливом виявляють і небажану побічну дію, що проявляється зміною електролітного складу крові, серцевими аритміями, порушенням вуглеводного обміну тощо. Тому увага вчених постійно спрямована на пошук, фармакологічне вивчення та використання в медичній практиці нових, менш токсичних і більш ефективних лікарських засобів.

Перспективною щодо цього є група похідних хінолін-2-карбонОВОЇ кислоти, які синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (НФаУ) під керівництвом д.хім.н., професора Українця І.В.

Мета. У зв'язку з викладеним, метою даної роботи став пошук діуретиків в ряду похідних хінолін-2-карбонОВОЇ кислоти.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведені на 150 нелінійних щурах масою 180,0-230,0 г. Лабораторних тварин отримували з віварію центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ (зав. лабораторією – д.фарм.н., професор Л.В. Яковлева), яка сертифікована ДФЦМОЗ України (посвідчення №34 від 29.12.2005 р.). До щурів ставилися згідно правил «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та наукових цілях». Діуретичну активність визначали за методом Є.Б. Берхіна [1977], удосконаленим авторами (інформаційний лист МОЗ №131-2002). Сполуки, що вивчалися вводили внутрішньошлунково у вигляді тонкодисперсної водної суспензії в дозі 10 мг/кг, препарат порівняння гіпотіазид – у дозі 40 мг/кг. Результати дослідження обробляли статистично, з використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Нами вивчено 51 нове похідне хінолін-2-карбонОВОЇ кислоти під шифрами: ND₁–ND₅₁. Аналіз результатів проведених досліджень свідчить, що найбільш активно впливали на видільну функцію нирок у лабораторних щурів сполуки під шифрами: ND₇; ND₁₇; ND₂₀; ND₂₉; ND₄₁; ND₄₂; ND₄₃ та ND₄₄. Практично весь ряд посилював діурез у щурів на рівні, що наближається до гіпотіазиду або перевершують активність останнього в 1,2-1,8 разів. Вказані сполуки можна розглядати як перспективні. В наступних дослідженнях їх вплив на видільну функцію нирок у щурів буде вивчено в широкому діапазоні доз.

Також встановлено, що сполуки під шифрами: ND₁; ND₂; ND₃; ND₄; ND₅; ND₂₇; ND₃₁; ND₃₄; ND₄₆ і ND₅₁ в досліді проявили антидіуретичний ефект, який був найбільш виражений у сполуки ND₅.

У субстанцій ND₇; ND₁₇; ND₂₀; ND₂₉; ND₄₁; ND₄₂; ND₄₃ і ND₄₄ сечогінна дія у вичаємій дозі не зареєстрована.

Для подальшого вивчення, на рівні скринінгу, відібрана субстанція ND₄₁ (умовна назва «хінокарб»).

Висновки: похідні хінолін-2-карбонОВОЇ кислоти – перспективний клас сечогінних засобів.

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ВИРОТЕК, (РАСТВОР 0,02% и 0,05%)

Никитина Н.С., Андриющенко Я.В., Леонтьева Т.Л., Котляр В.А., Губарь Т.В.

ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и
изделий медицинского назначения»

Одной из острейших проблем современной медицины, приобретающих большую медицинскую и социальную значимость, является проблема профилактики и лечения внутрибольничных инфекций. Увеличение числа гнойных осложнений в послеоперационном периоде, учащение генерализации инфекции, снижение эффективности традиционно используемых групп антибактериальных препаратов и антисептиков свидетельствуют о нерешенности многих ключевых вопросов терапии гнойной инфекции.

В комплексном лечении этих заболеваний показана местная терапия антисептиками. Одним из наиболее используемых антисептиков широкого спектра действия является бензалкония хлорид, который под различными торговыми названиями выпускается рядом фармацевтических предприятий.

Препарат Виротек (раствор 0,02% и 0,05%) разработан ООО «Универсальная агенция «Про-Фарма», Украина, действующим веществом которого является эффективный широко применяемый в медицинской практике антисептик бензалкония хлорид. Целью данных исследований являлось изучение токсичности этого препарата в остром эксперименте на крысах при накожном, влагалищном и уретральном путях введения.

Исследования проведены на белых беспородных крысах обоего пола массой тела 235,0-255,0 г. При накожном и уретральном путях введения экспериментальные группы животных насчитывали по 5 самцов и 5 самок крыс; при вагинальном введении – 6 самок крыс. Всего в эксперименте использовано 26 крыс (10 самцов и 16 самок).

Исследуемые препараты изучали в двух концентрациях: в концентрации 0,05% при накожном и вагинальном путях введения, а в концентрации 0,02% - при уретральном пути.

Исследования проведены на лабораторных животных с соблюдением требований «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей».

Накожный путь.

Аппликации исследуемого препарата в концентрации 0,05% проводили на 50% поверхности тела по 0,5 мл/на крысу через каждые 20 минут в течение 5 часов. Доза в среднем составляла 31 мл/кг.

Вагинальный путь.

Орошение влагалища крыс изучаемым образцом в концентрации 0,05% проводили по 0,5 мл/на крысу через каждые 20 минут в течение 5 часов. Доза в среднем составляла 30 мл/кг.

Уретральный путь.

Уретру самцов и самок крыс орошали 0,02% раствором антисептика по 0,5 мл/на крысу через каждые 30 минут в течение 5 часов. Доза препарата в среднем составляла 20 мл/кг.

Критериями суждения о токсичности препаратов служили клиническая картина интоксикации и выживаемость крыс, масса тела, оценка функционального состояния печени, макроскопическая оценка внутренних органов животных.

Результаты проведенных исследований показали, что многократное нанесение препарата Виротек (раствор 0,05%) на кожу крыс в дозе 31мл/кг не оказывало токсического влия-

ния на общее состояние и поведение животных. Во время нанесения исследуемого антисептика животные были малоподвижны, дыхание учащенное. Спустя 15-30 минут после последнего нанесения средства животные начинали активно передвигаться по клетке, пить воду и принимать пищу.

В течение всего периода наблюдения состояние кожи в местах аппликаций препарата, поведение животных, потребление пищи и воды соответствовало норме. В течение периода наблюдения гибели животных не отмечено. В течение опыта крысы прибавляли в массе тела.

Анализ биохимических данных показал, что однократное воздействие препарата не изменяет содержание общего белка, альбумина и показатель тимоловой пробы в сыворотке крови животных по сравнению с исходными данными. При макроскопическом изучении внутренних органов и кожи никаких отклонений от нормы обнаружено не было.

Результаты исследования показали, что при вагинальном введении исследуемого препарата у самок крыс отмечалась кратковременная естественная реакция на введение. Признаков токсического воздействия исследуемого средства не наблюдалось, самки активно передвигались по клетке, пили воду и принимали корм.

В течение всего периода наблюдения состояние слизистой влагалища всех опытных самок крыс, их поведение, потребление пищи и воды соответствовало норме. В течение периода наблюдения гибель животных отсутствовала, самки крыс достоверно прибавляли в массе тела. Функциональное состояние печени опытных самок не отличалось от интактных животных. Патоморфологическое исследование внутренних органов и слизистой влагалища не выявило отклонений от нормы.

Препарат при уретральном применении в течение первого часа вызывал у всех крыс естественную реакцию на введение. В дальнейшем самцы и самки на введение реагировали более спокойно, однако были малоподвижны. Через час после последнего введения крысы стали более активными. Гибель животных в течение периода наблюдения отсутствовала. Все экспериментальные крысы достоверно прибавляли в массе тела.

Проведенные биохимические исследования не выявили токсического влияния антисептика на содержание общего белка, альбумина и показателя тимоловой пробы в сыворотке крови животных по сравнению с исходными данными. Макроскопическое исследование внутренних органов крыс и видимых слизистых оболочек уретры свидетельствует об отсутствии на них негативного влияния исследуемого препарата.

Выводы:

По результатам исследования острой токсичности можно сделать выводы, что препарат Виротек (раствор 0,05% и 0,02%):

- не вызывает гибели крыс при нанесении на кожу в дозе 31 мл/кг, при введении во влагалище в дозе 30 мл/кг и при уретральном введении в дозе 20 мл/кг;
- не проявляет видовую и половую чувствительность;
- не оказывает токсического влияния на общее состояние, потребление пищи и воды, прирост массы тела крыс;
- не изменяет основных биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени;
- не оказывает негативного влияния на макроскопическую характеристику и относительную массу внутренних органов крыс.

Препарат в исследуемых концентрациях при данных путях введения можно отнести к практически нетоксичным веществам.

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТИОКТОВУЮ КИСЛОТУ

Никитина Н.С., Котляр В.А., Леонтьева Т.Л., Деева Т.В., Губарь Т.В.

ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и
изделий медицинского назначения»

В регуляции метаболических процессов в печени существенная роль принадлежит α -липоевой (тиоктовой) кислоте. Последняя в качестве кофермента участвует в углеводном и белковом обмене, является одной из важных составляющих антиоксидантной системы организма. Липоевая кислота является неотъемлемой составляющей в реакциях окислительного декарбоксилирования α -кетокислот, включая превращение пировиноградной кислоты в ацетил-КоА – исходное соединение в цикле Кребса.

В медицинской практике для лечения метаболических заболеваний печени нашли широкое применение препараты липоевой кислоты (Эспа-липон, Берлитон, Тиоктацид, Диалипон, Тиогамма).

Цель исследования – сравнительное изучение острой токсичности препаратов на основе α -липоевой (тиоктовой) кислоты в различных лекарственных формах.

Объектом наших исследований являлись следующие препараты: таблетки (0,3 г тиоктовой кислоты на таблетку массой 0,78 г), раствор для инфузий (холина тиоктата в пересчете на тиоктовую кислоту 3,0 %), раствор для инъекций (тиоктовой кислоты трометамоловая соль в пересчете на тиоктовую кислоту 2,5 %).

Объем исследования определялся в соответствии с общепринятым подходом к оценке токсичности лекарственных средств.

Исследования проведены на белых беспородных мышах обоего пола.

Экспериментальные животные содержались в соответствии с правилами «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для эксперимента и научных целей».

Таблетки изучали при внутрижелудочном пути введения в дозе 2 г/кг по тиоктовой кислоте; раствор для инфузий изучали при внутривенном пути введения в диапазоне доз 96-150 мг/кг по действующему веществу; раствор для инъекций изучали при внутрибрюшинном пути введения в диапазоне доз 125-250 мг/кг по действующему веществу.

После внутрижелудочного введения животным таблеток наблюдались некоторые симптомы интоксикации (учащенное дыхание, угнетение двигательной активности), которые исчезали через 3-4 часа. Гибель животных не наблюдалась.

Внутривенное введение раствора для инфузий вызывало у животных симптомы клинической интоксикации (угнетение двигательной активности, тремор, протрация, учащение дыхания, саливация, гибель), которые носили дозозависимый характер. ЛД₅₀ составляла 119,5 мг/кг для самцов и 127,7 мг/кг для самок.

Внутрибрюшинное введение раствора для инъекций вызывало у животных симптомы клинической интоксикации (возбуждение, сменяющееся угнетением, торможением, состояние протрации, учащение дыхания, тремор, клонические и тонические судороги, гибель), которые носили дозозависимый характер. Состояние выживших животных нормализовалось на следующие сутки. ЛД₅₀ составляла 211,1 мг/кг.

Согласно общепринятой классификации таблетки можно отнести к практически нетоксичным веществам, раствор для инфузий – к умеренно токсичным веществам, раствор для инъекций – к малотоксичным веществам.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ЧЕРНИКИ

Никитина Н.С., Котляр В.А., Леонтьева Т.Л., Деева Т.Н. Губарь Т.Н.,
Андрющенко Я.В. Датукишвили Г.

ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и
изделий медицинского назначения»,
«ГМ Фармацевтикалс», Грузия

Фармацевтическим предприятием «ГМ Фармацевтикалс» (Грузия) на основе экстракта плодов черники в комбинации с другими веществами природного происхождения разработан новый оригинальный фитопрепарат «Синте», капсулы. Препарат показан для применения в офтальмологии в качестве средства, повышающего резистентность зрительного анализатора в условиях повышенной нагрузки.

Нами проведено изучение безвредности (острой, подострой и хронической токсичности, местнораздражающего, эмбриотоксического, гонадотоксического, сенсibiliзирующего и иммунотоксического действия) лекарственного средства «Синте», на различных видах животных, с использованием различных уровней доз препарата.

Острая токсичность исследуемого препарата изучена на трех видах животных: крысы, мыши, морские свинки. Подострая токсичность исследовалась в опытах на кроликах, хроническая токсичность – на крысах.

Результаты изучения острой токсичности показали, что введение препарата «Синте» мышам и крысам в дозе 5000 мг/кг, а морским свинкам в дозе 2000 мг/кг не вызывает гибели животных, не оказывает токсического влияния на общее состояние, поведение, массу тела животных, потребление пищи и воды; не изменяет показатели, характеризующие функциональное состояние печени крыс, не влияет на абсолютную и относительную массу внутренних органов мышей и крыс, не вызывает видимых изменений их внутренних органов.

При исследовании подострой и хронической токсичности установлено, что препарат «Синте» при пероральном введении кроликам ежедневно в течение месяца (в дозах 14 и 280 мг/кг) и крысам ежедневно в течение 3-х месяцев (в дозах 23, 115 и 500 мг/кг) не влияет на общее состояние и поведение, потребление пищи и воды, динамику массы тела животных, на функциональное состояние ЦНС и электрофизиологическую активность миокарда, гематологические показатели, а также на биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени и почек животных.

Патоморфологическими исследованиями в подостром и хроническом экспериментах показано, что лекарственное средство «Синте» в исследуемых дозах не оказывает влияния на относительную массу внутренних органов кроликов и крыс. После длительного воздействия препарата отсутствуют морфологические признаки кардиотоксического и гепатотоксического действия на организм экспериментальных животных.

Препарат не вызывает видимых сдвигов в морфофункциональном состоянии центрального (тимус) и периферического (селезенка) звена иммуногенеза. «Синте» не вызывает перестройки в различных участках коры надпочечников и связанные с этим изменения характера минералокортикоидного синтеза.

Новое лекарственное средство «Синте» не оказывает эмбриотоксического, тератогенного, гонадотоксического и мутагенного действий. Препарат не обладает аллергизирующим действием, не оказывает иммунотоксического влияния на клеточный и гуморальный иммунитет.

КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ МЕТАБОЛІТНИХ КАРДІОТОНІКІВ З БІОЛІГАНДАМИ

Ніженковська І.В.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

З метою корекції біохімічних та структурно-функціональних змін в міокарді тварин з серцевою недостатністю було вивчено більше 60 сполук з потенційною кардіотропною активністю, переважна більшість яких були похідними одного з головних субстратів циклу трикарбонових кислот сукцинату та попередника в синтезі нікотинамідних нуклеотидів НАД* і НАДФ* амінокислоти триптофану.

Серед досліджених ФАС найбільш перспективними виявилися сполука суфан і краун-ефір похідне урацилу карбіцил. Суфан - дикалієва сіль N-сукциніл-D,L-триптофану, а карбіцил - 1,3-біс-(2-гідроксиетил)урацил.

В якості препаратів порівняння використовувалися такі референтні препарати: β -адреноміметик добутамін, глікозидний кардіотонік строфантин-К.

В наведених експериментальних дослідженнях було показано, що суфан і карбіцил проявляють виразливий позитивний інотропний ефект, в основі якого може бути їх взаємодія та комплексоутворення з компонентами біомембран і метаболітами, що модулюють інотропну активність фізіологічно-активних сполук (ФАС) через вплив на відповідні іон-транспортуючі та регуляторні системи кардіоміоцитів.

Для вивчення цього питання були кількісно оцінені комплексоутворюючі властивості суфану і карбіцилу методом УФ-спектроскопії з визначенням констант стійкості утворених комплексів ($K_{ст}$) та розрахунково, квантово-хімічними методами, з комп'ютерним моделюванням молекул ФАС, розрахунками їх структурних та енергетичних характеристик і визначенням виграшу енергії ($E_{взаєм}$) при взаємодії ФАЗ з біолігандом.

Результати вивчення комплексоутворення суфану вказують на високе значення $K_{ст}$ комплексів суфану з основним ліпідним компонентом біомембран фосфотидимхоліном ($K_{ст}=34,5$ л/м) і низьке (8,3 л/м) – при взаємодії з холестеролом.

Був проведений кореляційний аналіз залежності $K_{ст}$ суфана від структурних (геометрія, розподіл електронної щільності π (пі)-і σ (сігма) – електронів та заряду) і фізико-хімічних властивостей молекул біолігандів.

Отримані результати свідчать, що суфан утворює комплекси з компонентами біомембрани за рахунок наявності в його молекулі вільної аміногрупи і ароматичної π -системи. Встановлені залежності між параметрами комплексоутворення суфану і структурною біолігандів мають значення в реалізації молекулярних механізмів дії цього препарату.

При порівнянні середніх значень $K_{ст}$ у двох досліджуваних ФАС з кардіотонічною активністю було показано, що карбіцил ($K_{ст}$ середнє=30,97 л/м) утворює значно міцніші комплекси з більшістю лігандів, ніж суфан ($K_{ст}$ середнє=12,72 л/м), що пов'язане з наявністю в молекулі карбіцилу двох гідроксиетильних груп.

Виконані квантово-хімічні розрахунки вказують на участь у механізмах взаємодії суфану та карбіцилу з молекулою мембранного фосфоліпиду – диміристоїлфосфатидилхоліну водневих, електростатичних та гідрофобних зв'язків.

Висловлене припущення, що взаємодія з бічними радикалами амінокислотних залишків в молекулах мембранних білків та полярними ділянками поверхневих фосфоліпідів сарколеми кардіоміоцитів може бути первинним механізмом реалізації кардіотропної активності вивчаємих фізіологічно активних речовин.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИГІПОКСИЧНОЇ АКТИВНОСТІ У РЯДУ ПОХІДНИХ α -АМІДІВ КАМФОРНОЇ КИСЛОТИ

Ніколаєв В.О., Самура Б.А., Цапко Є.О.
Національний фармацевтичний університет

Гіпоксію характеризують як невідповідність енергопотреби клітини, вона може викликати розвиток різноманітних захворювань людини. Тому пошук нових фармаколо-гічно активних речовин які покращують енергопродукцію у системі мітохондріального окислювального фосфорилування є важливою проблемою сучасної фармакології.

Важливим джерелом для пошуку ефективних і безпечних фармакологічно активних речовин є цілеспрямований синтез органічних сполук.

Під керівництвом професора І.С. Гриценко на кафедрі органічної хімії Національного фармацевтичного університету вперше здійснен синтез 8 сполук у ряду похідних α -амідів камфорної кислоти. Структура синтезованих речовин була доказана методом тонкошарової хроматографії та за допомогою фізико-хімічних методів аналізу. Згідно комп'ютерного прогнозу ймовірних фармакологічних активностей за програмою PASS похідні α -амідів камфорної кислоти можуть виявляти антигіпоксичну активність.

В зв'язку з цим метою даного дослідження було вивчення антигіпоксичної активності серед вперше синтезованих похідних α -амідів камфорної кислоти у дослідах на лабораторних тваринах.

Експериментальні дослідження були проведені на білих безпорідних щурах, які утримувались на звичайному харчовому та водному раціоні. Антигіпоксична активність була досліджена на моделі гострої нормобарічної гіпоксії, яку викликали за допомогою поміщення тварин у герметичні камери об'ємом 1000 мл. Досліди проводили на щурах масою 140-180 г.

Досліджувані речовини вводили лабораторним тваринам внутрішньоочеревинно, за допомогою зонду у дозі 25 мг/кг у виді 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Як препарат порівняння був вибраний антигіпоксикс аміналон (виробництво Київський вітамінний завод), який вводили у дозі 25 мг/кг. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились у стандартних умовах згідно з нормами та принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей.

Встановлено, що α -аміди камфорної кислоти виявляють антигіпоксичну активність. Найбільш активно була сполука (\pm)-цис-1,2,2-триметил-3-(2-(4-(2-гідрокси-3-метоксифеніл))-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-3-ілкарбо-моїл)циклопентакарбонова кислота (ГЦ-14) яка збільшує тривалість життя дослідних тварин до 32,14 хвилини і перевищує тривалість життя тварин контрольної групи на 29,3%.

Відщеплення гідрокси-3-метоксифенільного радикалу у другому положенні хіназолінового фрагменту та його заміна на фурильний (ГЦ-10), індоліновий (ГЦ-8), пентаметиленовий (ГЦ-20), 4-диметиламінофенільний та металний і фенольний призводить до зменшення антигіпоксичної активності. Тривалість життя тварин контрольної групи дорівнювала 24,86 хвилин, а тривалість щурів яким давали аміналон складала 44,35 хвилин.

Таким чином, більшість вивчаємих похідних імідів камфорної кислоти збільшували тривалість життя щурів поміщених у герметичні камери і представляють інтерес для подальшого цілеспрямованого синтезу з метою пошуку більш ефективної та менш шкідливої фармакологічної речовини, яка володіє антигіпоксичною активністю.

**КОМБІНОВАНЕ ВВЕДЕННЯ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ ТА
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРІВ ПРИ ПІДВИЩЕНІЙ
СУДОМНІЙ ГОТОВНОСТІ МОЗКУ**

Опришко В.І., Шастун Н.П., Іванов А.В.
Дніпропетровська державна медична академія

Відомо, що епілептичні напади, які повторюються, супроводжуються стійкими порушеннями обміну речовин в головному мозку і значними дисгемінічними порушеннями. В той же час порушення мембрани або метаболізму нейрону, призводить до змін його чутливості і підвищенню нейронного збудження.

Полярність мембрани нейронів підтримується за рахунок діяльності йонного насоса, який потребує адекватного енергетичного забезпечення, у зв'язку з чим тенденція до деполяризації мембран нейронів, в тому числі пароксизмальний деполяризаційний зсув мембранного потенціалу, може посилюватись при розладі метаболічної генерації енергії.

Цей процес в певній мірі пов'язаний з виникаючим і прогресуючим дисбалансом між обмеженими можливостями кровообігу і підвищеним енергетичним попитом при судомах. Тому доцільно комбінувати антиепілептичні препарати з препаратами, які впливають на окисно-відновні процеси, нормалізацію метаболізму ЦНС, та підвищують енергозабезпеченість тканин. Такими препаратами є нейрометаболічні засоби, які мають здібність захищати мозок і підвищувати резистентність організму до екстремальних дій, а також знижувати неврологічний дефіцит, відновлювати мнестичні функції і процеси мислення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ. Дослідження проведені на 96 білих нелінійних щурах різної статі вагою 180-220 г. Тваринам вводили ентроп, пірацетам, олатропіл, ноофен. Ноотропи вводили інтрагастрально протягом 20 днів до тестування, карбамазепін – одноразово за 40 хв. до створення судомної патології. Судоми моделювались за методикою максимального електрошоку (МЕШ), який викликали за допомогою вушних електродів, використовуючи надпорогове подразнення постійною напругою (50 Гц, 50 мА, 0,2 с).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ. Наші результати показали, що під впливом максимальної електрошокової дії у всіх тварин контрольної групи розвивались судоми, тривалість яких складала $49,0 \pm 2,89$ с при тривалості тонічної екстензії задніх кінцівок $25,5 \pm 2,5$ с.

Серед комбінацій ноотропів з антиконвульсантами найбільшу активність проявив ентроп (600 мг/кг) з карбамазепіном в підпороговій дозі 10 мг/кг.

При цьому тривалість електрошокових судом знижувалась на 78% ($p < 0,05$) відносно контрольної групи тварин, а тривалість тонічної екстензії задніх кінцівок щурів ставала коротше на 80% ($p < 0,05$). Також добре себе проявило комбіноване введення ноофену (500 мг/кг) з карбамазепіном (10 мг/кг), коли тривалість судом і тривалість тонічної екстензії задніх кінцівок зменшилась вдвоє. Олатропіл (500 мг/кг), введений разом з карбамазепіном (10 мг/кг), знижували тривалість електрошокових конвульсій на 70% ($p < 0,05$), тонічну екстензію задніх кінцівок – на 66% ($p < 0,05$). Перераховані вище комбінації рівнозначні за силою дії монопрепарату карбамазепіну в середній ефективній дозі 15 мг/кг. Пірацетам (500 мг/кг), ентроп (300 мг/кг) і олатропіл (250 мг/кг) не змінювали антипароксизмальну активність карбамазепіну.

Таким чином, найбільш ефективною в плані протисудомного ефекту виявилась комбінація карбамазепіну з ентропом.

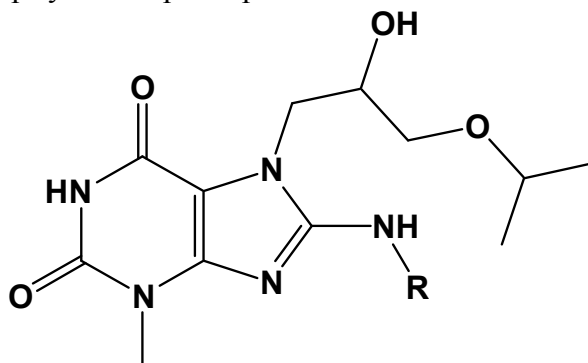
ИЗУЧЕНИЕ ГИПОЛИПЕДИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ 8-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА НА КРОЛЯХ

Остапенко А. А., Белай И. М., Романенко Н. И.

Запорожский государственный медицинский университет

Распространенность коронарного атеросклероза составляет в развитых странах 30-40 тысяч больных на 1 млн. душ населения, причем эти цифры в течении последнего десятилетия имеют тенденцию к росту. Следует отметить, что имеет место коморбидность различных проявлений атеросклероза и артериальной гипертензии.

Существующие на сегодня в мире гиполипидемические препараты не удовлетворяют всем требованиям современной фармакотерапии и, кроме того, имеют ряд побочных эффектов (гепатотоксичность, рабдомиолиз, холелитогенность). В свете представленных фактов перед современной фармакологией стоит задача по поиску веществ с комплексным антиатеросклеротическим действием. Учитывая, что механизм действия ксантинов связан с регуляцией содержания внутриклеточного цАМФ путем воздействия на разные типы фосфодиэстераз, можно предположить мультиорганную фармакодинамику указанных соединений. С этой целью был синтезирован ряд 8-аминопроизводных 7-β-гидрокси-γ-изопропоксипропил-3-метилксантина, общая формула которых представлена ниже:



где R – алкил-, арил-, гетероарилрадикал.

Парциальная гиполипидемическая активность (определялось содержание в сыворотке крови общего холестерина, триацилглицеролов и β-липопротеидов) изучалась на модели экспериментальной гиперлипидемии у кроликов, которую вызывали по методике Н.Н. Аничкова ежедневным скармливанием холестерина в дозе 250 мг/кг в подсолнечном масле. Водную суспензию производных 8-бромксантинов (в дозе 50 мг/кг), а также эталонный препарат аторвастатин (в дозе 14 мг/кг) вводили животным через 1 час после приёма атерогенной смеси.

На модели гиперлипидемии у кроликов действие препаратов исследовали в лечебном режиме, когда препараты назначались при наличии гиперлипидемии на фоне продолжающегося холестеринового кормления (1,5-месячное введение холестерина, а затем 1,5-месячное введение препаратов на фоне холестерина). На 90 день всех кроликов забили под этиминал-натриевым наркозом воздушной эмболией и взяли у них аорты для биохимического определения содержания холестерина и кровь.

Было показано, что ряд изученных производных ксантина обладают как комплексным гиполипидемическим эффектом, снижая уровни 1-3 показателей липидного обмена в крови, так и парциальным аналогичным действием.

Нами показана перспективность дальнейшего поиска среди аналогов изученных веществ гиполипидемических препаратов в контексте антиатеросклеротического действия.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ЕКСТРАКТУ АРТИШОКУ ПОЛЬОВОГО НА МОРФОСТРУКТУРУ ПЛАЦЕНТИ ЩУРІВ В УМОВАХ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Павленко Н.Я., Риженко І.М., Зайченко О.С.
Національний фармацевтичний університет

В Україні залишається негативна демографічна ситуація, яка потребує звернення особливої уваги на проблеми акушерства та перинатології. Аналіз даних літератури свідчить про збереження тенденції до збільшення кількості жінок з плацентарною дисфункцією (ПД), яка зустрічається у кожній другій вагітній. Однією з патологічних ланок ПД є порушення матково-плацентарного кровотоку на рівні мікроциркуляції, яке обумовлено змінами реологічних і коагуляційних властивостей крові. Для лікування та профілактики ПД призначають лікарські препарати різних фармакологічних груп, але найбільш ефективними є гравідопротектори. Ця група препаратів не тільки нормалізує функції плаценти, але й забезпечує оптимальні умови для розвитку плоду. Тому пошук нових гравідопротекторів є актуальною проблемою сучасної репродуктивної фармакології.

Метою роботи було дослідження гравідопротекторної дії фітопрепарату з екстракту листя артишоку польового (*Cynara scolymus L.*) – хофітолу (Laboratoires rosa – phytopharma, Франція) і вивчення впливу його на морфоструктуру плаценти щурів на моделі ПД, спричиненої гемореологічними порушеннями. Експериментальні дослідження проводили на 40 білих нелінійних самках щурів масою 190-210 г. Плацентарну дисфункцію викликали шляхом введення серотоніну гідрохлориду з 13-го по 17-й день гестації, підшкірно в дозі 2,5 мг/кг. Досліджуваний препарат – хофітол вводили у лікувально-профілактичному режимі внутрішньощлунково у дозі 50 мг/кг з 11-го по 19-й день гестації. Препарат порівняння солкосеріл (Valeant Pharmaceuticals, Швейцарія) вводили внутрішньовенно за аналогічною схемою, у дозі 0,56 мл/кг. Ефективність дії досліджуваних препаратів на фоні ПД, спричиненої серотоніном гідрохлоридом, оцінювали за морфологічними дослідженнями плаценти самок щурів. Результати дослідження встановили, що введення серотоніну гідрохлориду призводить до запальних і деструктивно-дистрофічних процесів у материнській і фетальній плацентах у 100% спостережень. Це супроводжується різким розладом материнського та плодового кровотоку: спостерігаються тромби в материнських і плодових судинах, внаслідок цього відбуваються крововиливи, відзначаються пусті судини, периплацентит. Подібний стан можна визначити як декомпенсовану ПД. Під впливом хофітолу на фоні викликаної ПД зменшуються порушення у структурі плаценти, більш ніж у 75% спостерігається нормальний материнський і плодовий кровообіг. Морфометричні показники плаценти наближені до інтактної групи тварин. Жодного випадку периплацентиту не було відмічено. Вміст глікогену по інтенсивності не поступається групі інтактних тварин, що свідчить про нормальний метаболізм плаценти. Референс-препарат на фоні введення токсиканту призводить до деякого покращення якісних і кількісних показників. Порушення у морфоструктурі плаценти виявлені у 64,7% спостережень. Відзначається різний ступінь порушення материнського та плодового кровотоку. Зустрічаються осередками тромбовані судини, периплацентит. Вміст глікогену дорівнює рівню у групі інтактного контролю.

Висновок: на моделі серотонінової ПД, що супроводжується потужною вазоконстрикцією, в тому числі судин плаценти і в наслідок цього значними гемореологічними порушеннями, встановлена виражена гравідопротекторна дія хофітолу, яка перевищує дію референс-препарату.

ОСОБЛИВОСТІ ВОГНИЩЕВОЇ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ, ЩО ВИКЛИКАНА ЕПІЛЕПТОГЕНАМИ З РІЗНИМ МЕХАНІЗМОМ НЕЙРОТРОПНОЇ ДІЇ, ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕПТИДАМІДОБЕНЗОФЕНОНУ (ПАБФ)

Погорела І.

Одеський державний медичний університет

Метою дослідження було вивчення показників патологічного збудження мозку щурів, викликаного шляхом створення вогнищ збудження в структурах гіпокампу введенням натрієвої солі бензілпеніциліну, NMDA та каїнової кислоти, за умов системного застосування ПАБФ, який є пролікарською сполукою, що здійснює вплив завдяки активації бензодіазепінової системи мозку.

Встановлено, що через 30 хв з моменту застосування ПАБФ (1,5 мг/кг в/очер) внутрішньогіпокампадна мікроін'єкція розчину пеніциліну (100 МО) викликала формування вогнищ, латентний період виникнення яких був більшим, ніж у щурів досліджуваної групи на 18,5%, потужність епілептичної активності - меншою на 11,7%, а тривалість існування вогнищ меншою ніж в контролі на 20,3% ($P < 0,05$). В той же час, мікроін'єкція розчину NMDA (1,0 мкг) викликала у щурів досліджуваної групи розвиток спайкових потенціалів, латентний період появи яких був на 62,1% більшим, ніж в контролі ($P < 0,01$).

В 3-х із 10-ти спостережень впродовж 3- 10 хв спостерігалось збільшення частоти та амплітуди розрядів, і у тварин виникали іктальні потенціали. Потужність вогнищевої активності, яка була вимірена до початку іктальної активності, була меншою, ніж у щурів контрольної групи в 2,07 рази ($P < 0,001$).

Тривалість існування вогнищ також була в 1,85 рази меншою, ніж в контролі ($P < 0,001$). Внутрішньогіпокампадна мікроін'єкція розчину каїнової кислоти (0,1 мкг) спророзводжувалась розвитком перших спайкових потенціалів, латентний період появи яких був більшим від такого в контролі на 31,2% ($P < 0,05$).

Тривалість існування епілептичних вогнищ також була меншою, ніж в контролі на 55,8% ($P < 0,01$). За умов введення ПАБФ у щурів спостерігалось суттєве зниження середньо ефективної дози ED₅₀ каїнової кислоти, яка викликала клонічні судоми – в 2,1 рази у порівнянні до відповідного показника в групі інтактних щурів ($0,63 \pm 0,05$ мкг) ($P < 0,05$).

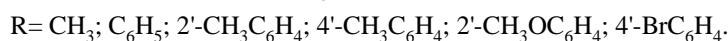
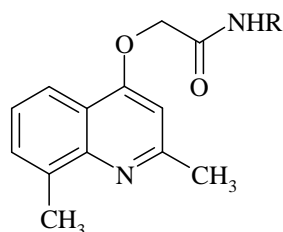
Таким чином, ПАБФ викликає протиепілептичні ефекти на вогнищевих моделях епілептичного синдрому, які індуковані внутрішньогіпокампадним застосуванням бензілпеніциліну натрію та агоністів збуджуючих амінокислот- NMDA та каїнової кислоти.

**ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ
АМІДІВ 2,8-ДИМЕТИЛХІНОЛІН-4-ІЛОКСИОЦТОВОЇ КИСЛОТИ**
Подольський І.М., Гриценко І.С., Самура Б.А., Зубков В.О., Ніколаєв В.О.
Національний фармацевтичний університет

Сучасний стан речей стосовно використання діуретиків в клінічній практиці вимагає від фармацевтичної галузі рішучих кроків в напрямку пошуку принципово нових високо-ефективних лікарських субстанцій діуретичної дії.

В попередніх дослідженнях нами було показано, що заміщені амідів 2-метилхінолін-4-ілоксиоцтових кислот є досить цікавими об'єктами пошуку нових біологічно активних субстанцій. Серед похідних зазначеного класу сполук були знайдені речовини, що проявляють анальгетичну, нейролептичну та інші види активності. Враховуючи наявність в структурах молекул вказаних амідів залишку арил(гетерил)оксиоцтової кислоти, який також можна виділити в структурі такого відомого ефективного діуретика як етакринова кислота, можливо припустити у даного класу сполук наявність діуретичної активності. Отже, логічним продовженням дослідження фармакологічних властивостей амідів 2-метилхінолін-4-ілоксиоцтових кислот є вивчення їх впливу на видільну функцію нирок.

В якості об'єктів даного дослідження були обрані алкіл- та ариламідів 2,8-диметилхінолін-4-ілоксиоцтової кислоти, які синтезували алкілюванням 2,8-диметилхінолін-4-ону відповідними амідів хлороцтової кислоти.



Вивчення діуретичної активності було проведено в дослідженнях на білих щурах лінії Вістар за методом Є.Б. Берхіна. Водні розчини досліджуваних сполук з додаванням твіну-80 вводили в еквімолярних дозах по відношенню до препарату порівняння гіпотіазиду.

Аналіз результатів дослідження діуретичної активності синтезованих (2,8-диметилхінолін-4-іл)оксиацетамідів свідчить, що майже всі досліджувані сполуки через 2 години досліду впливали на діурез піддослідних тварин на рівні контролю.

Цікавою особливістю зазначеного класу сполук є те, що найбільш виразний діуретичний ефект зазначені сполуки проявили через 4 години дослідження. Особливу увагу серед досліджуваних похідних привертає N-(2'-метоксифеніл)-2-[(2,8-диметилхінолін-4-іл)окси]ацетамід, який в дозі 17,2 мг/кг через 4 години досліджень збільшував водний діурез піддослідних тварин на 61,8%, тобто на рівні препарату порівняння гіпотіазиду. Слід відмітити, що хоча досліджені сполуки за абсолютними показниками діуретичної активності не перевищують препарат порівняння, але зазначений ефект може бути цінною додатковою властивістю при використанні даних речовин за іншим профілем фармакологічної дії.

Таким чином, результати представлених та попередніх досліджень свідчать, що амідів 2,8-диметилхінолін-4-ілоксиоцтової кислоти є багатограним і перспективним класом сполук для пошуку нових біологічно активних субстанцій з мультивекторною спрямованістю фармакологічної дії.

ВПЛИВ СУБСТАНЦІЇ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ НА СТАН ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ

Подплетня О.А., Соколова Л.В., Монатко К.В., Дорофєєва Т.В., Слесарчук В.Ю.
Дніпропетровська державна медична академія

Вплив малих доз радіації призводить до виникнення променевої хвороби, яка розвивається в процесі деструкції клітинних мембран і деградації клітинних елементів. За таких умов спостерігається дестабілізація оксидант-антиоксидантної рівноваги, накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів, ініціація вільнорадикального окиснення.

Використання антиоксидантів зумовлюється тим, що ці біологічно активні сполуки виступають природними агентами обміну речовин та регуляторами резистентності тканин печінки до токсико-дистрофічних пошкоджень.

Серед природних фенольних сполук увагу привернув комплекс біофлавоноїдів аронії чорноплідної. Флавоноїди є складовою частиною антиоксидантної системи клітин, а також приймають участь в окисно-відновних процесах, що може бути використано з метою підвищення резистентності організму під впливом іонізуючої радіації.

Мета роботи. Визначити протекторний вплив субстанції аронії чорноплідної на організм, що зазнав опромінення радіацією з метою підвищення його резистентності.

Методи. В досліді були використані 60 статевозрілих білих щурів-самців масою 180-200 г, які зазнали одноразового тотального опромінення гамма-квантами 7,0 Гр. Спостереження проводили на протязі 30 діб після опромінення.

Протягом цього періоду щурам перорально вводили субстанцію аронії 4г/кг, препарат порівняння унітіол 100мг/кг, для порівняння, результатів використали групу інтактних тварин та групу контролю (опромінені щури без лікування, які отримували дистильовану воду в еквівалентному об'ємі). Визначали активність ключових ферментів антиоксидантної системи – супероксиддисмутази, каталази, а також тіолдисульфідної системи – глутатіонпероксидази спектрофотометрично.

Результати. В умовах активізації процесів вільнорадикального окиснення при моделювання променевої хвороби було відмічено різке падіння активності ферментів антиоксидантної систем – супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази.

Дія унітіола та аронії чорноплідної на досліджувані показники була односпрямованою, проте різної інтенсивності.

При введенні аронії чорноплідної статистично вірогідних змін відносно досліджуваних показників не було встановлено, а при введенні унітіолу активність супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази підвищувалась на 30%, 29%, 63% відповідно ($P \leq 0,05$), відносно контрольної групи.

Висновки. Проведені дослідження підтверджують наявність у аронії чорноплідної здатності підвищувати антиокислювальний потенціал організму.

В ході дослідження виявлено певний протекторний ефект на стан клітинних мембран тканин печінки. Антирадикальні властивості гранульованого порошку аронії чорноплідної підтверджують знижені показники, у порівнянні з контролем, ферментативної активності оксидант-антиоксидантної рівноваги.

Тому, є доцільним використання субстанції з метою підвищення резистентності організму, що зазнав опромінення радіацією.

ВПЛИВ ІНДОМЕТАЦИНУ ТА КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ «ІНДОТРИЛ» НА РОБОТУ НИРОК У ЩУРІВ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

Подплетня О.А., Слесарчук В.Ю.

Дніпропетровська державна медична академія

Не дивлячись на високу частоту і тяжкість ускладнень нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) продовжують залишатися найбільш поширеними лікарськими засобами, а індометацин – одним із наймогутніших їх представників. Виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, нефро- та гепатотоксичність є найбільш небезпечними ускладненнями в терапії індометацином, крім того, застосування препарату при ревматоїдному артриті та остеоартриті обмежене хондротоксичністю препарату.

Якість протизапальної та анальгетичної терапії індометацином підвищується за допомогою перспективного вітчизняного антиоксиданту – тіотриазоліну, який проявляє протизапальну та імуномодулюючу активність, покращує мікроциркуляцію, є сильним інгібітором перекисного окиснення в тканинах, підсилює процеси репаративної регенерації в кістковій тканині, дозволяє зменшити дозу НПЗЗ на 50 % і добитися тривалої ремісії при ревматоїдному артриті та остеоартриті.

У зв'язку з цим метою дослідження було вивчення хронічної токсичності індометацину (5 мг/кг), його комбінації з тіотриазоліном (1:3) – таблеток «Індотрил». Препарати вводили щурам внутрішньошлунково впродовж місяця. Пролонговане введення препарату здатне призвести до розвитку інтоксикації внаслідок його накопичення в організмі, метаболічних змін, порушення гомеостазу.

Після закінчення місяця введення препаратів визначали біохімічні показники крові і сечі, тканина нирок тварин підлягала морфологічному дослідженню. Про стан реабсорбуючої та секретуючої функції нирок судили за концентрацією сечовини в сечі і сироватці крові, натрію і калію в сироватці крові.

Наші результати демонструють нефротоксичну дію індометацину, який підвищує кількість сечовини в сироватці крові на 98,5% ($p < 0,05$), тоді як в комбінації з тіотриазоліном у вигляді таблеток «Індотрил» підвищує вміст сечовини на 73,4% ($p < 0,05$). Проте треба відзначити, що індометацин на відміну від індотрилу збільшує кількість сечовини і в сечі (індометацин – на 253,5% ($p < 0,05$), «Індотрил» - на 40,6% ($p < 0,05$)), що свідчить про його вплив на механізми реабсорбції в ниркових каналцях. Достовірна гіперкаліємія і відсутність впливу на рівень натрію в крові при використанні індометацину та препарату «Індотрил» свідчить про розвиток інтраренальної ниркової недостатності, що підтверджується іншими показниками.

Встановлено, що індометацин проявляє нефротоксичну дію, на що вказують результати гістоморфологічних досліджень. Однак, як і в попередніх досліджах, в даному випадку продемонстрована низька реабсорбуюча та секреторна функція нирок при використанні комбінованого засобу «Індотрил», але на відміну від індометацину морфологічна картина стану нирок під тривалим впливом нового комбінованого препарату свідчить про відсутність гострого нефриту. Так, при введенні тваринам індометацину у тканинах нирок зустрічалися осередкові межуточні лимфоцитогістіоцитарні інфільтрати, повнокрів'я. «Індотрил» не викликав розвитку дистрофічних змін епітелію ниркових каналців та запальних інфільтратів.

Таким чином, у разі застосування нового препарату «Індотрил» можемо констатувати, що він впливає на механізми реабсорбції і секреції, але не має впливу на тканину гломерулярного апарату і ниркових каналців.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПРОСТАГЛАНДИНСИНТЕАЗИ У МИШЕЙ ПІД ВПЛИВОМ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Поета О.М., Коваленко О.Ю.

Дніпропетровська державна медична академія

Не зважаючи на великий вибір нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), всі «стандартні» препарати цього класу володіють як загально позитивними, так і негативними властивостями. Це пов'язано з універсальним молекулярним механізмом їхньої фармакологічної активності, а саме інгібіцією ферменту циклооксигенази (ЦОГ), котра регулює синтез простагландинів (ПГ). Відомо, що анальгетичні ефекти НПЗЗ визначаються пригніченням ферменту ЦОГ-2, тобто біль, котра пов'язана з розвитком запалення (так звана запальна гіпералгезія) залежить від периферичної та центральної експресії саме ЦОГ-2. Виникнення побічних ефектів (ураження шлунково-кишкового тракту, порушення функції нирок та агрегації тромбоцитів), навпаки, пов'язано з інгібіцією ЦОГ-1.

Тому метою нашої роботи було дослідження простагландин - синтетазної активності (PGH) ферменту спектрофотометричним методом за допомогою СФ-56 ЛОМО – спектр у гомогенатах тканин мозку та тромбоцитарній масі мишей. Реакцію ініціювали додаванням спиртового розчину 0,19 мМ арахідонової кислоти ("ALDRICH", Germany).

Результати експериментів показали наступні зміни активності ЦОГ в тканинах мозку та тромбоцитарній масі. Відмічено вірогідне зниження активності ЦОГ у тканинах мозку на фоні введення диклофенаку натрію у 3,9 рази та індотрилу у 4,9 рази, серед досліджуваних засобів саме на фоні введення цих засобів визначені найнижчий рівень ЦОГ- активності у мозку (саме ізоформа ЦОГ-2 знаходиться у ЦНС). Більш селективні інгібітори ЦОГ-2, а саме, мелоксикам, рофекоксиб та целекоксиб зменшували активності ЦОГ у мозку на 45,2% ($p \leq 0,05$), 57,2% ($p \leq 0,05$) та 46,9% ($p \leq 0,05$) співвідносно у порівнянні з показниками групи інтактних тварин.

Відомо, що у тромбоцитарній масі реєструється ЦОГ-1, при пригніченні якої порушується синтез індукторів їх агрегації (простагландинів G₂, H₂ та тромбоксану A₂) з арахідоновою кислотою. Тому при визначенні активності PGH – синтетази у тромбоцитарній масі вона умовна прийнята за ЦОГ I типу. Аналізом отриманих результатів зафіксовано зниження активності умовної ЦОГ-1 на фоні введення досліджуваних засобів у порівнянні з показниками групи інтактних тварин. Найбільш виражені зміни спостерігались на фоні введення диклофенаку натрію, індотрилу та тіоаспікарду: зменшення активності умовної ЦОГ-1 складало у 1,8 ($p \leq 0,05$), у 2,3 ($p \leq 0,05$) та у 1,9 ($p \leq 0,05$) рази у порівнянні з показниками групи контролю. Також вірогідне зниження активності простагландинсинтетази у тромбоцитарній масі спостерігалось за умов введення мелоксикаму (-27,04%) та рофекоксибу (-30,84%). Під впливом целекоксибу та вінборону нами відмічено незначне зниження ферментативної активності умовної-ЦОГ-1 на 16,07% та 14,74%, але ці дані мали характер тенденції.

Таким чином, враховуючи той факт, що у патологічних механізмах розвитку болювого синдрому (особливо гострого болювого синдрому) приймають участь обидві ізоформи ЦОГ, найбільш доцільним представляється використання засобів для знеболювання зі збалансованою активністю пригнічення по відношенню до ЦОГ-1 та ЦОГ-2.

Тому при призначенні селективних ЦОГ-2 НПЗЗ слід використовувати мінімальні ефективні дози протягом можливого найкоротшого часу, залежно від завдання лікування в кожній конкретній клінічній ситуації.

ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ СИРОПА З ПОЛІФЕНОЛЬНИМ ЕКСТРАКТОМ ІЗ СУЦВІТЬ ЛИПИ СЕРЦЕЛИСТОЇ

Позднякова А.Ю.

Національний фармацевтичний університет

На сьогоднішній день проблема фармакологічної корекції виразкової хвороби та виразкових уражень шлунку і дванадцятипалої кишки залишається не до кінця вирішеною. Останніми роками особлива увага експериментаторів і клініцистів привернута до проблеми створення та впровадження в медичну практику ефективних та безпечних противиразкових засобів, в тому числі рослинного походження. Зацікавлення з цього приводу викликає можливість застосування при виразкових ураженнях шлунку біологічно активних речовин (БАР) такої відомої лікарської рослини як липа серцелиста, яка здавна застосовується в медицині та чинить протизапальну, мембраностабілізувальну, антиоксидантну, противиразкову та репаративну активності. Нами у ході раніше проведених досліджень встановлено противиразкову активність поліфенольного комплексу з суцвіть липи серцелистої та створено на основі даного екстракту лікарську форму у вигляді сиропу. Сироп із екстрактом суцвіть липи серцелистої, який містить поліфенольний комплекс БАР, був одержаний в Національному фармацевтичному університеті під керівництвом професора В.Г. Дем'яненка.

Фармакологічне дослідження противиразкової активності сиропу з поліфенольним екстрактом із суцвіть липи серцелистої проводили на моделі спирто-преднізолонової виразки шлунку у щурів, яку відтворювали згідно з Методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України. Препаратом порівняння був обраний альтан (новий вітчизняний препарат, отриманий із суплідь вільхи клейкої, що виявляє гастропротекторні, противиразкові властивості та застосовується при виразковій хворобі). Спирто-преднізолонову суміш вводили внутрішньошлунково одноразово безпородним білим щурам. Досліджуваний фармакологічний препарат та препарат порівняння вводили внутрішньошлунково в добовій умовно-терапевтичній дозі (сироп з поліфенольним екстрактом з суцвіть липи – 25 мг/кг (у перерахунку на екстракт), альтан – 1 мг/кг) в лікувально-профілактичному режимі.

По закінченні досліду тварин виводили з експерименту в умовах евтаназії, забирали шлунки і проводили їх макроскопічне вивчення. Оцінку інтенсивності виразкового ураження і противиразкової активності досліджуваного об'єкту проводили за показниками інтенсивності утворення виразкових дефектів у слизовій оболонці шлунка (СОШ): відсотком тварин з виразками в групі, середньою площею виразок, виразковим індексом, що дало змогу розрахувати інтегральний показник терапевтичного ефекту препаратів – противиразкову активність. Аналіз даних макроскопічного вивчення патологічних змін СОШ тварин в різних групах показав, що в умовах спирто-преднізолонової виразки частота виникнення виразок була у всіх групах однаковою і дорівнювала 100%. Здатність препаратів зменшувати площу виразок у СОШ більшою мірою виявилася у сиропу з поліфенольним екстрактом з суцвіть липи, тобто при використанні даного препарату спостерігалася менша площа виразок і значення виразкового індексу в порівнянні з референс-препаратом – альтаном (6,50 та 7,50, відповідно). В умовах даної моделі противиразкова активність сиропу з поліфенольним екстрактом з суцвіть липи склала 71,11%, що не поступалося противиразковій активності препарату порівняння альтану (66,67%), а навіть дещо перевищувало її.

Таким чином, встановлено наявність противиразкової дії сиропу з поліфенольним екстрактом із суцвіть липи серцелистої, який можна вважати перспективним для подальшого вивчення як противиразкового засобу.

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ З СУЦВІТЬ ЛИПИ СЕРЦЕЛИСТОЇ НА МОДЕЛІ СПИРТО-ПРЕДНІЗОЛОНОВОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА У ЩУРІВ

Позднякова А.Ю., Давішня Н.В., Войтенко Ю.С., Полинкова Д.С.

Національний фармацевтичний університет

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки як і раніше знаходиться у центрі уваги теоретичної та практичної гастроентерології, не дивлячись на велику кількість публікацій з цієї проблеми в нашій країні та за кордоном. Актуальним є застосування препаратів рослинного походження при виразковій хворобі, які відрізняються різноспрямованістю дії та високою безпечністю. Зацікавлення з цього приводу викликає можливість застосування біологічно активних речовин такої відомої лікарської рослини як липа серцелиста, яка здавна застосовується в медицині. З огляду на це, увагу привертає екстракт з суцвіть липи серцелистої, одержаний в Національному фармацевтичному університеті під керівництвом професора В.Г. Дем'яненка, що містить поліфенольний комплекс біологічно активних речовин.

Тому метою нашої роботи стало проведення скринінгового фармакологічного дослідження противиразкової активності поліфенольного комплексу з суцвіть липи серцелистої (ПФКСЛ) при експериментальному ураженні шлунка у щурів в широкому діапазоні доз (5-100 мг/кг).

Фармакологічне вивчення противиразкової активності поліфенольного комплексу з суцвіть липи проводили при гострому виразковому ураженні шлунку на моделі спирто-преднізолонової виразки у щурів. Дана модель була відтворена згідно з вимогами Методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України.

Досліджуваний ПФКСЛ у різних дозах (5 мг/кг, 10 мг/кг, 25 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг) вводили внутрішньошлунково один раз на день щоденно протягом 5 днів, у лікувально-профілактичному режимі, включаючи 3 дні до формування патології, день її відтворення та наступний день, у який закінчували експеримент. По закінченні досліду тварин виводили з експерименту в умовах евтаназії, вилучали шлунки та проводили їх макроскопічне дослідження.

В результаті проведеного експерименту встановлено, що досліджуваний екстракт чинить противиразкову активність в різних дозах. За величиною противиразкової активності різні дози ПФКСЛ можна розташувати в такій послідовності: 5 мг/кг (6,25%) < 10 мг/кг (18,75%) < 25 мг/кг (75,00%) \approx 50 мг/кг (75,71%) \leq 100 мг/кг (79,88%). При цьому виражена противиразкова активність досліджуваного екстракту липи при лікувально-профілактичному режимі введення спостерігалася в діапазоні доз 25-100 мг/кг.

Також необхідно відзначити, що достовірне зменшення відносно скорочення площі виразок викликали тільки дози 25 мг/кг, 50 мг/кг і 100 мг/кг.

Максимальну противиразкову активність проявив екстракт липи в дозі 100 мг/кг. Проте, оскільки різниця в активності доз 25 мг/кг і 100 мг/кг є абсолютно несуттєвою (менше 5%), а різниця у величині даних доз істотна (в 4 рази), для подальших поглиблених досліджень доцільно рекомендувати дозу 25 мг/кг як умовно-терапевтичну.

Таким чином, в ході дослідження визначена умовно-терапевтична доза для подальшого поглибленого вивчення противиразкової активності даного екстракту, яка становить 25 мг/кг. Отримані результати дозволяють вважати ПФКСЛ в дозі 25 мг/кг перспективним противиразковим засобом для подальшого дослідження, а створення лікарських форм на його основі доцільним.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА КОРДОВОЙ КРОВИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Прокопюк В.Ю., Зайченко А.В., Трифонов В.Ю., Фалько О.В.
Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины
Национальный фармацевтический университет

Акушерский антифосфолипидный синдром (АФС) является новым, малоизученным заболеванием, осложнением которого являются невынашивание, гестозы, плацентарная дисфункция, синдром задержки развития плода. Особенностью антифосфолипидных антител является способности взаимодействовать как с клетками беременной, так и с эндометрием и эмбрионом до имплантации, что определяет необходимость профилактики осложнений АФС до беременности. Препарат кордовой крови Криокорд содержащий как иммуносупрессивные факторы, так и вещества, способствующие пролиферации эндометрия, может быть использован в комплексном лечении АФС.

Целью работы было изучение возможности прегравидарной профилактики АФС.

Материалы и методы: АФС моделировали на мышах BALB/c внутривенным введением кардиолипинового антигена по 30 мкг четырёхкратно 1 раз в 2 недели. выделяли 5 групп животных: 1 группа с АФС, 2 – АФС, получали прегравидарную профилактику препаратом Криокорд в течение недели до беременности, 3 – АФС получали прегравидарную профилактику и лечение по стандартной схеме аспирином и гепарином с 5 по 15 день беременности, 4 – получали только лечение по стандартной схеме аспирином и гепарином, 5 – контрольная группа. На 19 день беременности животные выводились из эксперимента. Исследовали количество, вес плодов, плацент, количество мёртвых плодов, мест резорбции, проводили гистологическое исследование плацент.

Результаты: В каждой группе забеременело от 6 до 8 животных из 10, наибольшее количество забеременевших в группе здоровых, наименьшее – в группе с АФС без лечения. У 2 животных из группы с АФС произошли роды до 19 дня беременности. Количество плодов в группах с 1, 2, 4 было достоверно ниже, чем в группе здоровых и группе 3, где проводили прегравидарную профилактику и лечение во время беременности. Резорбции плодов (1-2 на животное) наблюдались так же в группах 1, 2, 4 но не в группах 3 и 5. Мертвые плоды (1-2 на животное) наблюдались только в группах с АФС, при любом лечении или профилактике мёртвых плодов не было найдено ни у одного животного. Средний вес плодов был достоверно снижен в 1 и 2 группах. Средний вес плацент не изменялся ни в одной из групп. При гистологическом исследовании плацент в группах с АФС без лечения наблюдали микротромбозы, инфаркты плаценты. В случае внутриутробной гибели плодов наблюдали геморрагический некроз и тромбозы в ткани плаценты. После проведенного комплексного лечения встречались единичные микротромбозы.

Выводы. Применение в комплексе как прегравидарной подготовки с использованием криокорда, так и традиционного лечения с использованием аспирина и гепарина позволяет избежать репродуктивных потерь при АФС, в то время как применение отдельно лечения или профилактики не является достаточно эффективным. Применение в отдельности лечения аспирином и гепарином или прегравидарной профилактики снижает перинатальную гибель плодов, но не позволяет избежать прерывания беременности на ранних сроках.

ВИВЧЕННЯ ГІПОХОЛЕСТЕРИНЕМІЧНОЇ ДІЇ ЗАМІЩЕНИХ 2-(4-R-5-R1-4-N-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)ОЦТОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ СОЛЕЙ

Пругло Є.С., Білай І.М., Щербина Р.О.,
Каплаушенко А.Г., Парченко В.В., Гоцуля А.С., Красько М.П.
Запорізький державний медичний університет

В теперішній час повсемірно спостерігається стійка тенденція росту серцево-судинних захворювань, які мають різноманітні соціальні та економічні наслідки. Статистичні данні ВООЗ свідчать про широку розповсюдженість атеросклерозу в усіх країнах світу, причому за останні 50 років його частота значно зросла і продовжує зростати по мірі старіння працездатного населення.

Таким чином, хворим з клінічними проявами атеросклерозу чи високим ризиком його розвитку призначаються гіполіпідемічні засоби, найбільш вивченими із яких являються статини (інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил коензиму А редуктази (ГМГ КоА редуктази)), але враховуючи присутність побічних ефектів вони не здатні вирішити проблему терапії гіперліпідемій.

Враховуючи важливість сучасної корекції порушень ліпідного метаболізму в лікуванні пацієнтів з ІХС, вважаємо за необхідне пошук альтернативних лікарських засобів для терапії, які б проявляли в однаковій мірі високий гіпохолестеринемічний ефект та відповідно відзначалися високою безпечністю дії.

Метою роботи є вивчення гіполіпідемічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу на показники обміну загального холестерину в сироватці крові щурів лінії Вістар при експериментальній гіперліпідемії.

Експериментальну гіперліпідемію моделювали за методикою описаною Yousufzai-Siddiqi на білих щурах лінії Вістар двох статей масою 220-280 г. Сполуки вводили перорально 1 раз на добу через годину після введення атерогенної суміші, тобто в лікувально-профілактичному режимі.

Таким чином, було досліджено гіпохолестеринемічну дію 10 сполук – заміщених 1,2,4-тріазолу. Найбільш суттєвою гіпохолестеринемічною дією володів морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-толіл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)ацетат.

Встановлені закономірності відносно будови і гіпохолестеринемічної дії досліджуваних речовин.

Пошук нових гіполіпідемічних засобів серед цього класу гетероциклічних систем продовжується та має не лише теоретичну, а й практичну значимість.

ВИВЧЕННЯ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ДІЇ МАЗІ З ЛІПОФІЛЬНИМ ЕКСТРАКТОМ КОРИ ТОПОЛІ КИТАЙСЬКОЇ НА ПЕО-ОСНОВІ НА МОДЕЛІ ПЛОЩИННИХ РАН ШКІРИ У ЩУРІВ

Рибак В.А., Кузнєцова В.М., Іванова О.О.
Національний фармацевтичний університет

Лікарська рослинна сировина широко використовується у фармації для одержання лікарських засобів. Мазі - як засоби для зовнішнього лікування шкіри відіграють важливу роль у дерматології. Біологічно активні речовини лікарських рослин позитивно впливають на симптоми різних шкірних захворювань, проявляючи антиексудативну, анальгетичну, ранозагоювальну, репаративну дії тощо. Серед номенклатури лікарських засобів України, які широко використовуються в дерматології, представлені комплексні лікарські препарати рослинного походження у вигляді м'яких лікарських засобів: мазь «Гевкамен», «Ефкамон», «Ес-пол», «Армон», «Вундехіл», «Алором», «Анавенол», крем «Галіта», Камістад-гель, мазь Календули Др. Тайса, мазь Живокосту Др. Тайса, мазь Арніки Др. Тайса, мазь Альтанова та ін. До сьогоднішнього дня проблема лікування порушень цілісності шкірного покриву залишається однією з актуальних задач сучасної медицини. Механічні травми шкіри, опіки, обмороження, опромінення, трансплантація шкірних покривів, порушення мікроциркуляції приводять до активації процесів вільно радикальної деструкції, цитолізу та створення умов, які обмежують нормальні функції енергетичного метаболізму тканини (гіпоксія, недостатність субстрату) і до підвищення енергетичної потреби тканини (заживання, регенерація). При лікуванні ран різної етіології, коли за якихось причин уповільнена репаративна регенерація, необхідне призначення лікарських препаратів, які спричиняють прискорення цього процесу. Об'єктом фармакологічного дослідження була мазь з ліпофільним екстрактом кори тополі китайської на ПЕО-основі, що розроблена на кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом професора В.М. Ковальова. Метою дослідження стало вивчення ранозагоювальної дії мазі з ліпофільним екстрактом кори тополі китайської на моделі площинних ран шкіри на 18 білих нелінійних щурах масою 180-200 г. Депільовані ділянки шкіри спини щурів обробляли 5% спиртовим розчином йоду і під барбаміловим наркозом в асептичних умовах відтворювали площинні рани діаметром 3,0-3,1 см². Після моделювання ран тварини 1-ї групи були контролем (без лікування). Протягом сімнадцяти діб тваринам 2-ї групи наносили мазь «Вундехіл», тваринам 3-ї групи – мазь з ліпофільним екстрактом кори тополі китайської. Площу ран виміряли кожного дня до повного загоєння. Клінічні спостереження проводили щоденно. У всіх дослідних тварин на другу добу експерименту спостерігалися сухі рани і незначно був виражений набряк, а у групі нелікованих тварин були вологі рани і її набрякли краї. П'ята доба дослідження вказувала на зменшення площі рани. У щурів, які не отримували лікування, загоєння йшло повільніше, ніж у щурів дослідних груп. Отримані дані дають уявлення про те, що на тринадцяту добу площа ран у тварин без лікування зменшилась на 2,35 см², тоді як при застосуванні мазі з ліпофільним екстрактом кори тополі китайської площа ран зменшилась на 2,60 см². В ті самі терміни, мазь «Вундехіл» сприяла зменшенню площі ран на 2,45 см². Остаточне загоєння ран у щурів при використанні мазі з ліпофільним екстрактом кори тополі китайської відбувалось у середньому на п'ятнадцяту добу дослідження, при використанні мазі «Вундехіл» - на сімнадцяту добу, а в групі нелікованих тварин – на 20 добу. Таким чином, мазь з ліпофільним екстрактом кори тополі китайської на ПЕО-основі при лікуванні площинних ран шкіри у щурів проявила виражену ранозагоювальну ефективність у 3,7 разів більшу, ніж при використанні мазі «Вундехіл», і в 5,0 разів більшу за показники в контролі.

ВПЛИВ КАЛІЄВОЇ СОЛІ 2-ГЛІЦИНО-3-ХЛОР-1,4-НАФТОХІНОНУ НА БІОЕНЕРГЕТИЧНІ ПРОЦЕСИ В СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗАХ ЩУРІВ ТА КРОВІ НА ТЛІ ЩОДЕННОГО ТРЕНУВАННЯ БІГОМ

Руда Н.В., Степанюк Г.І., Новіков В.П*., Марінцова Н.Г.*

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

*Національний університет „Львівська політехніка”

Пошук та поглиблене вивчення нових хімічних сполук з актопротекторними властивостями придатних для створення лікарських препаратів із вказаною дією, є актуальною задачею фармакології. В попередніх дослідженнях нами встановлено, що калієва сіль 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону (сполука VI) при введенні в організм щурів проявляє актопротекторну дію. На це вказувало, як і у референс-препарату бемітилу, підвищення фізичної витривалості тварин в нормальних та ускладнених (гіпо- та гіпертермія) умовах експерименту (Г.І. Степанюк та ін., 2009).

Мета дослідження: охарактеризувати вплив калієвої солі 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону на перебіг біоенергетичних процесів в скелетних м'язах щурів в умовах щоденного фізичного навантаження для з'ясування можливого механізму актопротекторного ефекту вказаної сполуки.

Матеріали та методи. Досліди проведено на 56 щурах-самцях масою тіла 180-220 г, розподілених на 4 групи по 14 особин у кожній. Три групи тварин протягом 14 днів тренували бігом у третбані по 10 хв щоденно при швидкості руху бігової доріжки 30 м/хв, кут нахилу дорівнював 10°. На 15 добу тварин тренували по 10 хв при швидкості бігової доріжки 42 м/хв. При цьому щурам 1-ої та 2-ої групи за 60 хв до фізичного навантаження щоденно внутрішньоочеревинно вводили відповідно сполуку VI (7,4 мг/кг) та бемітил (34 мг/кг) в дозах, які відповідали їх ЕД₅₀ за плавальним тестом.

Тварини 3-ої групи (контроль) отримували еквівалентну кількість 0,9% розчину NaCl. Біохімічне дослідження проводили на 15 добу експерименту. Ефективність досліджуваних речовин оцінювали за вмістом у гомогенатах скелетних м'язів аденілових нуклеотидів, глікогену та глюкози, в крові визначали рівень лактату.

Результати. Встановлено, що превентивне введення щурам сполуки VI, як і бемітилу, перед тренуванням тварин у третбані сприяло нормалізації порушених біоенергетичних процесів. Під дією обох речовин спостерігалось зростання у скелетних м'язах вмісту АТФ (відповідно на 23,1 та 27,4%) при певному зниженні рівня АДФ та АМФ.

Це супроводжувалось підвищенням величини показника енергетичного заряду відносно контрольних щурів. Разом з цим під дією сполуки VI та бемітилу в скелетних м'язах відмічено збільшення вмісту глікогену та глюкози в порівнянні з щурами, у яких фізичне навантаження проводилось без фармакологічної корекції.

Паралельно з цим у сироватці крові під дією калієвої солі 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону, як і бемітилу, відмічено вірогідне зниження вмісту лактату, показник якого практично досягав рівня інтактних тварин. Це може бути ознакою спроможності обох речовин усувати лактоацидоз, який є лімітуючою ланкою патогенезу фізичного перевтомлення.

Таким чином, спроможність калієвої солі 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону, як і еталонного актопротектору підвищувати фізичну витривалість організму обумовлена інтенсифікацією енергозабезпечуючих процесів у скелетних м'язах та усуненням лактоацидозу.

СКРИНІНГ ПОТЕНЦІЙНИХ ЗНЕБОЛЮЮЧИХ ЗАСОБІВ У РЯДУ ПОХІДНИХ ХИНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Савченкова Л. В., Янкович С. І.

Луганський державний медичний університет

Як відомо невід'ємним компонентом багатьох патологічних станів є біль, яка не тільки важко переноситься сама по собі, але й безсумнівно погіршує перебіг основного захворювання.

В Україні на сьогодні склалася неблагоприємна ситуація щодо забезпечення населення безпечними та високоефективними знеболюючими лікарськими засобами. Ненаркотичні анальгетики використовуються для зменшення болю і є одними з найважливіших груп лікарських речовин. Це обумовлено, в першу чергу тим, що вони мають велику кількість побічних дій. Основною негативною властивістю останніх є високий ризик розвитку небажаних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (у 30-40% хворих виявляються диспептичні розлади, у 10-20% - ерозії і виразки шлунку, у 2-5% - кровотечі і перфорації).

Нефротоксичність є другою за значущістю групою небажаних реакцій. Гематологічні ускладнення виявляються розвитком гіпохромної мікроцитарної анемії, гемолітичної анемії, тромбоцитопенії. Вельми багатообразні прояви з боку шкіри і слизових оболонок, які складають 12-15% всіх побічних реакцій.

Саме тому, можна без перебільшення стверджувати, що проблема боротьби з болем займає одне з центральних місць в сучасній медицині і є актуальною проблемою фармакологічних досліджень.

Виходячи з цього, пошук нових ненаркотичних анальгетиків вели серед щойно синтезованих похідних хинолін-3-карбонових кислот.

Дослідження проводили на білих мишах вагою 18-23 г, які знаходились в умовах віварію Луганського державного медичного університету. Експериментальною моделлю вивчення знеболюючої дії були оцтовокислі корчі, які відтворювали внутрішньоочеревинним введенням 0,6% розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини через 1 годину після перорального введення досліджуваних речовин.

У дослідах *in vivo* було показано, що з 46 вивчених похідних хинолін-3-карбонових кислот найбільш високу анальгетичну активність проявили сполуки під лабораторними шифрами ВО-1, ВО-3, ВО-15, ВО-27, анальгетична активність яких дорівнює відповідно 69,87%, 65,4% , 64,2% , 60,4%.

Отримані дані вказують на перспективність подальшого вивчення вказаних похідних хинолін-3-карбонових кислот, як високоефективних анальгетичних засобів на інших моделях болю.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ РОСЛИННИХ ЗБОРІВ ІЗ ВІВСОМ ПОСІВНИМ

Самура Б.А., Добра О.О.

Національний фармацевтичний університет

Важливою проблемою сучасної клінічної медицини залишається лікування запальних процесів, які є частими симптомами багатьох хвороб в Україні. Тому пошук ефективних та безпечних лікарських засобів з протизапальною дією залишається актуальним завданням сучасної експериментальної фармакології.

Лікарські рослини за вмістом діючих речовин ближче до організму людини, ніж синтетичні лікарські засоби. Застосування лікарських рослин з подібними видами фармакологічної дії є актуальним для людей з індивідуальною непереносимістю, алергічними захворюваннями, виразковою хворобою шлунку. Лікарські рослини, що містять флавоноїди, можуть справляти протизапальний ефект та впливати на різні сторони патогенезу при наявності запальних процесів у хворих. Крім того, вони покращують реологічні властивості крові, мікроциркуляцію та обміні процеси у судинах. Збори лікарських рослин більш активні, і знаходять своє місце в комплексному лікуванні хронічних захворювань, що супроводжуються запальними процесами.

На підставі проведеного аналізу літературних даних були відібрані 14 лікарських рослин, що мають належні властивості та досить широко розповсюджені в Харківському регіоні. З лікарської сировини цих рослин ми скомпонували 4 збори із вівсом посівним та вивчали їх протизапальну активність.

Дослідження проведені на моделі гострого запального набряку, який викликається субплантарним введенням у задню лапку щурів 0,1 мл 1% розчину формаліну. Експерименти проведені на білих щурах лінії Вістар масою 145 – 180 г. Вимірювання об'єму лапки здійснювали за допомогою онкометра до початку дослідження та у момент максимального набряку (через 4 години). Настої зі зборів, що вивчалися, вводили внутрішньошлунково за 30 хвилин до введення флогогенного агенту. Контрольній групі внутрішньошлунково вводили воду. Розмір набряку розраховували за різницею між об'ємом здорової лапки та лапки з запаленням. Протизапальну активність настоїв визначали за ступенем зменшення експериментального набряку у піддослідних тварин у порівнянні з контрольними та виражали у відсотках. У якості препарату порівняння використовували настій із квіток календули лікарської, приготовлений 1:10.

Виражену антиексудативну активність проявив настій зі збору № 2, який складається з вівсу посівного, глоду одноматочкового, волошки синьої, календули лікарської, ортосифону, пирію повзучого, хвощу польового. Протизапальна активність збору № 2 дорівнює 41,9 %. При заміні у зборі № 2 глоду одноматочкового, календули лікарської, пирію повзучого, хвощу польового на кукурудзу звичайну, грицики звичайні, розторопшу та смородину чорну (збір №1) спостерігали зниження протизапальної активності на 24,7 %. При заміні у зборі № 1 волошки синьої на календулу лікарську, пирій повзучий, причепу трироздільну та квасолю звичайну (збір № 4) протизапальна активність знизилась на 11,6 %. При заміні у зборі № 4 календули лікарської, кукурудзи звичайної, грициків звичайних, ортосифону, пирію повзучого, смородини чорної, причепи трироздільної, квасолі звичайної на волошку синю та ромашку лікарську (збір №3) спостерігали зростання протизапальної активності на 24,7 %.

Таким чином, найбільш виражену протизапальну активність проявив збір №2, активність якого перевищує активність препарату порівняння на 15 %.

АНТИЭКССУДАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ СБОРОВ С ЛИСТЬЯМИ ЛОПУХА БОЛЬШОГО

Самура Б.А, Кашуга В.Е., Матвийчук А.В.

Национальный фармацевтический университет

Важной проблемой клинической медицины является лечение заболеваний в патогенезе которых имеет воспалительный процесс. Противовоспалительное действие оказывают лекарственные препараты группы нестероидных противовоспалительных средств. Однако, они могут угнетать кроветворение, оказывать слабое ulcerогенное действие, вызывать кожные аллергические реакции, что ограничивает их применение в практическом здравоохранении. В связи с этим поиск новых менее токсичных противовоспалительных остается актуальной проблемой современной экспериментальной фармакологии.

Целью данного исследования явилось изучение антиэкссудативной активности новых составов растительных сборов с листьями лопуха большого. Объектом исследования были 8 растительных сборов, в состав которых входили следующее лекарственное растительное сырье: листья лопуха большого, листья грецкого ореха, цветочные корзинки ноготков лекарственных, цветочные корзинки с цветоносами ромашки лекарственной, листья смородины черной, листья подорожника большого, листья мать-и-мачеха, листья березы бородавчатой и трава тысячелистника обыкновенного. Из взятого растительного сырья готовили растительные сборы № 1-5 с которых приготавливали настои по методике ГФ XI. Противовоспалительную активность растительных сборов с цветочными корзинками ноготков лекарственных изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапку крыс 0,1 мл 1% раствора карагенина. Объем лапки измеряли через 4 часа с помощью онкометра до начала опытов и в момент максимального развития отека. Полученные экспериментальные данные изучения противовоспалительной активности растительных сборов № 1-8, обрабатывали с помощью компьютерных программ "Microsoft Excel 2000".

Установлено, что все исследуемые растительные сборы № 1-8 с цветочными корзинками ноготков лекарственных обладают противовоспалительной активностью (табл.1), которая находилась в интервале от 19,7% до 38,7%. Выраженная противовоспалительная активность была обнаружена в настоя со сбора № 3, в состав которого входят листья лопуха большого, цветочные корзинки ноготков лекарственных, цветочные корзинки с цветоносами ромашки лекарственной, листья смородины черной и листья березы бородавчатой. Настой из этого сбора вызывал угнетение экспериментального отека лапки у крыс в среднем на 45,21% ($p < 0,05$). Замена листьев смородины черной (сбор № 4) на цветочные корзинки с цветоносами ромашки лекарственной (сбор № 6), привела к уменьшению антиэкссудативной активности в среднем на 9%. Замена листьев мать-и-мачехи и травы тысячелистника обыкновенного (сбора № 3) на листья лопуха большого и листья подорожника большого (сбор №4) способствовала уменьшению противовоспалительной активности на 16,7% по сравнению с настоем из растительного сбора №2. Растительный сбор № 7 в состав которого входили листья грецкого ореха, цветочные корзинки ноготков лекарственных, листья смородины черной, листья подорожника большого и трава тысячелистника обыкновенного снижал развитие экспериментального отека лапок у крыс в среднем на 18,9% ($p < 0,05$).

Таким образом, выраженную противовоспалительную активность проявил настой из сбора № 3 в состав которого входят листья лопуха большого, цветочные корзинки с цветоносами ромашки лекарственной, листья смородины черной, листья березы бородавчатой действие которого сопоставимо с антиэкссудативным эффектом метамизола натрия.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ АНТИОКСИДАНТНИХ ПРЕПАРАТІВ З ПРОТИВИРАЗКОВОЮ ДІЄЮ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Сейфеддин Мохамад Сейфеддин, Куценко Т.О.
Національний фармацевтичний університет

Останніми роками для лікування хворих з гастродуоденальними виразками все частіше рекомендують застосовувати різні антиоксидантні препарати. Однак, дані літератури щодо їх порівняльної ефективності здебільшого відсутні або суперечливі. Відомо, що при дослідженні противиразкових засобів доцільним (для з'ясування механізму їх противиразкової дії, уточнення показань до застосування або виявлення можливих побічних ефектів) є вивчення їх дії на секреторну та моторну функції ШКТ. Саме тому метою даної роботи стало порівняння впливу традиційних та нових антиоксидантних препаратів з доведеною противиразковою дією на функціональні показники роботи ШКТ: секрецію шлунку та моторику кишечника у інтактних тварин.

Для цього нами з номенклатури антиоксидантів для порівняльного вивчення були вибрані чотири препарати: мексидол, рексод, токоферол та кверцетин, у яких вже доведено наявність противиразкової активності та встановлено умовно-терапевтичну дозу.

Дані препарати були обрані нами тому, що вони відрізняються механізмом антиоксидантної дії, походженням, «стажем» клінічного застосування, спектром фармакодинаміки. Так, рексод – препарат рекомбінантної Cu,Zn-супероксиддисмутази, яка є представником ферментативної ланки антиоксидантної системи організму, що діє на початковій стадії утворення активних форм кисню, є одним з найбільш перспективних сполук-антиоксидантів. Токоферол – вітамін, мембранопротектор та представник неферментативної ланки антиоксидантної системи організму людини. Ще одним неферментативним антиоксидантом є кверцетин, який входить до складу біологічно активних речовин багатьох лікарських рослин. Мексидол – синтетичний неферментативний антиоксидант, похідне 3-оксипіридина.

Вивчення впливу препаратів на секрецію шлункового соку у здорових тварин проводили за методом Н.І. Андреевої та С.А. Шарової. По закінченні експерименту у тварин вимірювали шлунковий вміст та оцінювали інтенсивність кислотоутворення у ньому. Вивчення впливу препаратів на моторно-евакуаторну функцію ШКТ проводили за методом J.S. Stickney та співавторів. Інтегральним показником, що характеризує перистальтику ШКТ, був відсоток довжини кишечника, пройдений контрастною масою, по відношенню до абсолютної довжини останнього. Всі експерименти проведені в адекватних та ідентичних умовах, що дозволяє провести порівняльну оцінку одержаних даних та визначити особливості застосування препаратів при виразкових ураженнях ШКТ.

Аналізуючи отримані експериментальні дані, можна зробити висновок, що порівнювані препарати чинять різний вплив на функціональні показники роботи ШКТ, що повинно бути враховане при визначенні тактики їх раціонального вибору при виразкових ураженнях шлунку та кишечника.

Так, кверцетин має як помірний антисекреторний, так і спазмолітичний ефект, та може бути рекомендований при виразкоутворенні з підвищеною кислотністю, а також як спазмолітичний засіб. Використання ж решти препаратів (рексод, мексидол, токоферол) не залежить від інтенсивності кислотоутворення у шлунку або тонуусу кишечника, а повинно визначатися іншими патогенетичними ланками захворювання.

ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ СУБСТАНЦІЙ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ

Семенів Д.В., Белік Г.В., Куценко Т.О.
Національний фармацевтичний університет

За даними медичної статистики поширеність патологій гепатобіліарної системи, зокрема гепатити, надзвичайно висока. Для патогенезу цих захворювань характерні загальні процеси: запальна реакція, порушення цілісності і регенерації, мікроциркуляції та ішемія-реперфузія тканини печінки, активація вільно-радикального окиснення і пригнічення активності ендогенної антиоксидантної системи, зміна трофіки і метаболізму ураженої ділянки печінки, больовий синдром. Для корекції гепатитів застосовується широкий асортимент лікарських препаратів, проте сьогодні все ще існує необхідність пошуку нових засобів для ефектної і безпечної фармакологічної корекції патологій печінки. Враховуючи поліетіологічність і поліпатогенетичність патологій печінки, доцільним є призначення препаратів із багатофункціональною дією на всі перераховані ланки патогенезу. Досвід фітотерапії і особливості фітопрепаратів дозволяють виділити їх із загальної номенклатури ліків як препарати з широким спектром фармакодинаміки. Доведено, що проведення при захворюваннях печінки полівалентної терапії з включенням фітопрепаратів підвищує її ефективність і покращує переносимість препаратів. Це пов'язане з тим, що фітотерапія забезпечує високий рівень ефективності та безпеки при тривалому лікуванні хронічних хвороб, особливо в дитячій практиці і геронтології. Гранично низька токсичність переважної більшості лікарських рослин дозволяє призначати їх тривалими курсами в період протирецидивного або реабілітаційного лікування.

Враховуючи фітохімічний склад БАР аронії чорноплідної і дані літератури про гепатопротекторну дію багатьох фенольних сполук, вітамінів, каротиноїдів нами було проведено порівняльне дослідження гепатопротекторної дії субстанцій аронії: гідрофільної (САГ) та ліпофільної (олії аронії) на моделі гострого токсичного тетрахлорметанового гепатиту у щурів. Оцінку терапевтичної дії фармакологічних об'єктів, що вивчали, на печінку здійснювали за комплексом показників, що включають ваговий коефіцієнт печінки, активність АлАТ у сироватці крові, рівень МДА, ВГ, швидкість секреції жовчі, рівень холестерину, жовчних кислот, загального білка і глікогену в печінці. Перераховані показники відображають активність цитолітичних, вільно-радикальних, запально-ексудативних процесів у печінці, інтенсивність білоксинтезуючої, жовчоутворювальної і метаболічної функцій печінки і дозволяють зробити висновок про функціональний стан органу в цілому.

Тому, інтегральний показник гепатопротекторної дії розраховували як суму балів, які одержали за кожен маркер стану печінки окремо, який у свою чергу є відсотком поліпшення тієї або іншої функції печінки по відношенню до групи контрольної патології. Перерахунок процентів у бали здійснений таким чином: в межах 0 – 10% - 1 бал; 11 – 20% - 2 бали; 21 – 30% - 3 бали; 31 – 40% - 4 бали; 41 – 50% - 5 балів; 51 – 60% - 6 балів; 61 – 70% - 7 балів; 71 – 80% - 8 балів; 81 – 90% - 9 балів; 91 – 100% - 10 балів, відповідно.

Таким чином, у ході проведених експериментальних досліджень встановлено, що САГ і олія аронії володіють гепатопротекторною дією, проте, вона набагато більш виражена у САГ (53 бали), ніж в олії аронії (35 балів). Особливо за показниками рівня МДА, де САГ діяла достовірно краще олії аронії, а також АлАТ, ВГ, секреції жовчі, холестерину, жовчних кислот, глікогену. Дані результати передбачають у подальшому перспективність застосування препаратів аронії чорноплідної для лікування захворювань печінки.

ЗМІНА ЕМОЦІЙНО-ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ПОХІДНОГО 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

Сидоренко А.Г., Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.А.
Вищий державний навчальний заклад України
“Українська медична стоматологічна академія”

Гліоксилова кислота та її похідні – це біологічно активні речовини, які маловідомі й практично не вивчені. Однак в останні роки ця група сполук поглиблено досліджується, встановлена антигіпоксична активність на різних моделях гіпоксії, яка проявлялась у збільшенні тривалості життя експериментальних тварин і зменшенні накопичення недоокиснених продуктів метаболізму. На моделях скополамінової амнезії у сполук цієї групи виявлена ноотропна активність, яка характеризувалась покращенням сприйняття, зберігання і відтворення інформації. Також при іммобілізаційному гострому стресі похідні 2-оксоіндоліну попереджали розвиток тріади Сельє, активацію процесів перекисного окиснення ліпідів і нормалізували антиоксидантний захист. Позитивний вплив субстанцій на ЦНС за умов модельних патологій може бути передумовою для модифікації похідними 2-оксоіндолінів етіологічних реакцій у щурів. Метою нашого дослідження було вивчити вплив похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (субстанція 1407) на емоційно-поведінкові реакції щурів у тесті “відкрите поле”. Експерименти виконані на 30 білих статевозрілих щурах-самцях масою 200 - 250 г. До експерименту тварин утримували в стандартних умовах віварію. Речовину 1407 суспендували *ex tempore* у воді для ін'єкцій, з емульгатором “Твін-80” і вводили у дозі 12 мг на кг маси тіла внутрішньоочеревинно. Контрольній групі вводили розчинник (вода для ін'єкцій з емульгатором) і піддавали такому ж впливу, як і дослідних тварин. Через 1 годину після уведення субстанції психотропну активність вивчали в тесті “відкрите поле”.

Для аналізу поведінки реєстрували такі нейрофізіологічні показники: латентний період першого переміщення (сек.), кількість виходів до центру (горизонтальна активність), кількість стійок (вертикальна активність), показники вегетативного балансу: кількість актів грумінгу і актів дефекації. Обробку отриманих результатів проводили за програмами Microsoft Statistika 6.0 з використанням критерію t Стьюдента. У контрольній групі тварин вірогідних змін досліджуваних параметрів не відмічалось порівняно з показниками інтактних щурів. Уведення похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти за 1 годину до вивчення поведінки тварин у тесті “відкрите поле” вірогідно не впливало на латентний період першого переміщення порівняно з контрольними значеннями. Застосування субстанції 1407 зменшувало кількість виходів до центру в 5,1 рази ($p < 0,001$) та зменшувало кількість пересічених квадратів у 3,8 рази порівняно з контролем ($p < 0,001$). Також досліджувана речовина зменшила кількість стійок у 3,8 рази порівняно з тваринами без уведення похідного 2-оксоіндоліну ($p < 0,001$). Субстанція 1407 модифікувала емоційну сферу щурів, про що свідчило зменшення кількості болюсів у 2,2 рази порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Досліджувана речовина також зменшувала кількість актів грумінгу в 2,1 рази порівняно з контрольною групою тварин ($p < 0,02$). Отримані дані свідчать, що субстанція 1407 модифікувала емоційно-поведінкові реакції щурів у тесті “відкрите поле”, а саме: зменшувала кількість пересічених квадратів, амбуляцій, виходів до центру, болюсів і актів грумінгу.

На основі комплексного аналізу отриманих даних можна дійти висновку, що похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, попереджає розвиток відчуття тривоги, зменшує вертикальну і горизонтальну активність і пригнічує емоційну сферу тварин, тобто виявляє транквіло-седативну активність.

ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ МОЗКОВОЇ КРЕАТИНФОСФОКІНАЗИ В УМОВАХ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ

Слесарчук В.Ю., Подплетня О.А.

Дніпропетровська державна медична академія

Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) є одним із найпоширеніших захворювань у сучасній неврології та клінічній медицині.

Актуальним питанням є вивчення активності ферментів, що приймають участь в метаболізмі основних енергетичних та пластичних матеріалів в організмі людини на протязі гострого періоду церебрального ішемічного інсульту та регуляція їх активності.

В останній час активно проводиться пошук нових церебропротекторів з метаботропним ефектом. Доцільним є включення в комплексну терапію мозкових інсультів антиоксидантів.

Нами була вивчена активність ферменту ВВ-креатинфосфокінази (ВВ-КФК) – основного астрогліального ферменту енергетичного обміну - у гомогенатах і головного мозку експериментальних щурів з ГПМК під впливом препаратів кверцетину. ГПМК моделювали шляхом незворотної двобічної оклюзії загальних сонних артерій.

Препарати кверцетину – ліпофлавіон (ліпосомальна форма) та корвітин (водорозчинна форма) вводили через 60 хвилин після операції, внутрішньоочеревинно в дозі 5 мг/кг у перерахунку на кверцетин (на протязі 4 діб).

Контрольній групі вводили фізіологічний розчин у еквівалентному об'ємі.

Результати досліджень підтвердили дані літератури, що в умовах ГПМК відмічається підвищення активності мозкового ізоферменту КФК: в контрольній групі активність ВВ-КФК вища на 193 % у порівнянні з групою інтактних тварин.

На тлі застосування корвітину в дозі 5 мг/кг відмічається зменшення активності ізоферменту ВВ-КФК на 30,95 % ($p < 0,05$) відносно контрольної групи тварин.

Про результат позитивного впливу ліпофлавіону у щурів з ГПМК свідчить зниження активності мозкового ізоферменту КФК на 47,6 % ($p < 0,05$) відносно ішемізованої групи тварин.

Зниження активності ВВ-КФК вказує на збереження цілісності нейроцитів. Введення тваринам з ГПМК антиоксиданту ліпофлавіону призводило до вірогідного збільшення синтезу АТФ у 1,8 разів по відношенню до контрольної групи.

Енерготропний механізм дії ліпофлавіону в умовах ГПМК може бути пояснений його відомою антиоксидантною дією – зменшенням патологічної дії активних форм кисню на мітохондрії.

Таким чином, застосування препаратів кверцетину, дає можливість на основі нормалізації обмінних процесів в тканинах головного мозку зберігати цілісність нейронів при ГПМК.

АРИЛПИПЕРАЗИНИЛБУТИЛДИГИДРО- И ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

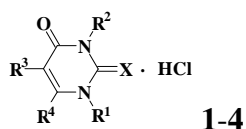
Соболева С.Г.***, Карасёва Т.Л.*, Замковая А.В.*, Андронати С.А.*

* Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины,

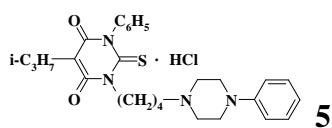
** Одесский национальный университет им. И.И.Мечникова

Ранее нами было показано, что арилпиперазинилбутилбарбитуровые кислоты являются лигандами 5-НТ_{1А} серотониновых рецепторов (5-НТ_{1А}R) и проявляют выраженные анксиолитические и снотворные свойства [1, 2]

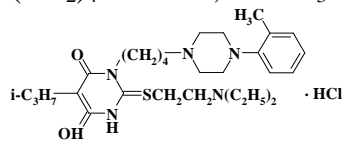
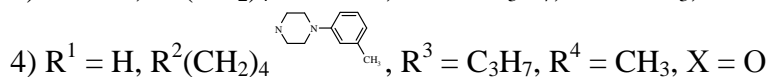
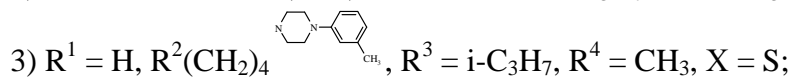
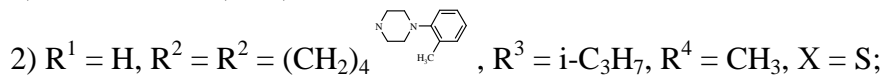
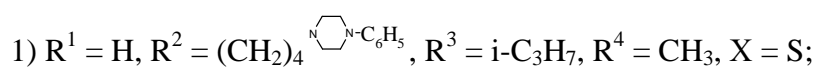
С целью изучения связи структура-свойства лигандов 5-НТ_{1А}R в настоящей работе синтезированы производные дигидро- и тетрагидропиримидинов **1-6**. Соединения **1-6** получены алкилированием соответствующих производных дигидро- и тетрагидропиримидина арилпиперазинилбромидами с последующим превращением полученных оснований в гидрохлориды.



1-4



5



6

Фармакологическое изучение веществ проводилось *in vivo* на белых беспородных крысах самцах массой 180 – 200 г. Опытные препараты и референс-препарат буспирон (буспар "Bristol Myers Comp.", С.Ш.А) вводили внутрибрюшинно в эмульсии с TWIN – 80, животным контрольных групп - физиологический раствор.

Анксиолитическую активность изучали по методу "Конфликтная ситуация", седативные свойства по методу "Открытое поле", острую токсичность по методу Литчфилда-Уилкоксона [1]

Практически все изученные соединения, за исключением соединения **5** проявили анксиолитическую активность, по сравнению в контролем, и одно из них, соединение **2**, ($73,25 \pm 7,4$ наказуемых взятий воды), что на 26 % выше, чем у препарата сравнения буспирона, обладало анксиолитической активностью на уровне буспирона. и соединение **1** ($63,3 \pm 7,5$ наказуемых взятий воды) с активностью на уровне буспирона (рис.1).

Соединения не токсичны, их $\text{LD}_{50} \geq 150 - 250$ мг/кг.

Литература.

Андронати С.А., Макан С.Ю., Колодеев Г.Е., Бережной Д.С. Синтез и аффинитет к 5-НТ_{1А} рецепторам арилпиперазинилбутильных производных 5,5-дизамещенной барбитуровой кислоты // Хим. - фарм. журн.- 2001. – Т. 35, № 11. – С. 11– 14.

Карасева Т.Л., Голтуренко А.В., Макан С.Ю., Колодеев Г.Е., Андронати С.А. Нейрофармакологические свойства фенилпиперазинилбутилбарбитуровых кислот // Вопросы биол., мед. и фарм. химии.- 2005. – № 3. – С. 25– 26.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОПЕЛОИДОВ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ КЕРАТИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Сотникова Е.П., Фесюнова Г.С., Абрамова А.Б., Лотош Т.Д., Салдан В.И. Соколова Б.Н.
ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМНУ», г. Одесса

Создание глазных лекарственных форм на основе лечебных пелоидов, изучение их фармакологических свойств, особенностей механизма действия, лечебной эффективности имеет важное практическое значение для фармакотерапии заболеваний конъюнктивы и роговицы.

Анализ литературных источников свидетельствует о том, что до настоящего времени не существует глазных лекарственных форм, изготовленных на основе биостимуляторов по В.П. Филатову и, в частности, на основе лечебных пелоидов.

В состав биопелоидов входят 14 высших карбоновых кислот предельного и непредельного ряда, фенолкарбоновые кислоты, амины (диэтиламин, триметиламин, пропиламин, дипропиламин).

В лаборатории фармакологии и тканевой терапии изучена лечебная эффективность биопелоидов при моделировании травматического кератита у кроликов.

Лечебные инстилляциии биопелоидов при травматическом кератите оказывают выраженное противовоспалительное, противоотёчное действие, предотвращают развитие грубых помутнений роговицы, в 1,6 раза ускоряют процессы регенерации роговицы по сравнению с контролем.

Биохимические исследования показали, что многократные инстилляциии биопелоидов не влияют на активность ферментов лактатдегидрогеназы, каталазы, щелочной и кислой фосфатазы в слёзной жидкости в норме. На фоне травматического кератита наблюдалось повышение активности лактатдегидрогеназы в 1,5 раза, каталазы в 6 раз, кислой фосфатазы в 2,4 раза и снижение щелочной фосфатазы в 1,3 раза.

Установлено, что инстилляциии биопелоидов при травматическом кератите приводят к снижению активности ферментов лактатдегидрогеназы, каталазы, кислой фосфатазы и повышению щелочной фосфатазы в слёзной жидкости практически до уровня исходных данных, а также нормализации окислительно-восстановительной системы глутатиона в роговице, что способствует ускорению репаративных процессов.

Таким образом, полученные результаты являются экспериментальным обоснованием для клинической апробации глазных капель биопелоидов в комплексном лечении травматических кератитов.

С учётом полученных данных по механизму действия биопелоидов целесообразно продолжить изучение фармакологической активности и эффективности лечения при других заболеваниях глаза и его придатков.

ВИВЧЕННЯ РЕПАРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ КОМБІНОВАНИХ СУПОЗИТОРІВ «КЛІМЕДЕКС»

Степанова К.О., Должикова О.В., Малоштан Л.М., Левачкова Ю.В.
Національний фармацевтичний університет

Незважаючи на стрімкий розвиток медичної та фармацевтичної галузі, запальні захворювання жіночих статевих органів (ЗЗЖСО), а саме вагініти, й досі залишаються однією з актуальних проблем сьогодення.

За даними ВООЗ ЗЗЖСО займають одне з перших місць серед захворювань, що зустрічаються у хворих гінекологічного профілю.

Частота виникнення вагінітів становить 60-70% від загального числа жінок, що звернулися за лікуванням у жіночі консультації та спеціалізовані центри і 30% від госпіталізованих пацієнтів у гінекологічні відділення стаціонарів.

Частота захворювань росте, відбувається їхнє омолодження, несвоєчасне та неадекватне лікування цих захворювань призводить хронізації процесу, виникненню безплідності, позаматкових вагітностей і тазових болів.

Проведені численні дослідження, присвячені проблемі лікування вагінітів, але і до сьогодні триває пошук ефективних методів терапії, що направлені на зменшення кількості ускладнень та рецидивів, покращення репродуктивної функції.

Тому, актуальною задачею медицини та фармації є розробка нових та оптимізація сучасних підходів до фармакотерапії запальних захворювань жіночих статевих органів.

Метою нашої роботи стало вивчення впливу нових комбінованих вагінальних супозиторіїв (песаріїв) на основі природної та синтетичної сировини умовно названих «Клімедекс», розроблених на кафедрі ТЛ НФаУ під керівництвом професора Т.Г.Ярних на активізацію репаративних процесів, як одного з факторів, що обумовлюють виникнення вагінітів.

Вивчення репаративної активності проводили на моделі лінійних ран у щурів масою 200-210 г.

Препаратом порівняння слугували «Супозиторії з обліпиховою олією» (в дозі 60 мг/кг). Дози досліджуваних песаріїв та препарату порівняння вводили в перерахуванні за загальноживаним в експериментальній фармакології коефіцієнтом видової стійкості Риболовлева Ю.Р.

На шостий день досліду тварин виводили з експерименту методом евтаназії. За допомогою ранотензіометру проводили випробування міцності зрощування країв рани. Результати експерименту статистично обробляли з використанням загальноприйнятих методів.

Як свідчать експериментальні дані, за значенням показника ранотензіометрії, песарії «Клімедекс» достовірно зміцнювали зрощування країв лінійних різаних ран відносно контрольної патології. Репаративна активність песаріїв «Клімедекс» дорівнювала 48,74%, але поступалася репаративній активності референс-препарату «Супозиторії з обліпиховою олією» (72% відповідно).

Таким чином можна зробити висновок, що супозиторії «Клімедекс» виявляють виражену репаративну активність, стимулюючи та прискорюючи процеси репарації тканин, та можуть бути рекомендовані для подальшого вивчення в якості перспективного репаративного засобу для лікування запальних захворювань жіночих статевих органів.

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЖОВЧІ

Стремоухов О.О., Барсук Д.О., Хоменко О.В., Ковальов В.М.

Національний фармацевтичний університет

Жовч (лат. *bilis*) - секрет полігональних клітин гепатобілярної системи, що безперервно виробляється в печінці хребетних тварин. Вона є не лише секретом, але і екстрактом. Жовч запасається у жовчному міхурі і концентрується в ньому через усмоктування іонів натрію і води в капіляри. Найбільш досліджена жовч людини, добова секреція якої становить 500-1200 мл. У клінічних дослідженнях людини розрізняють: 1. *жовч дуоденальну (жовч А)*, зразки якої отримують за допомогою дуоденального зонда перед стимуляцією жовчного міхура, 2. *міхурову жовч (жовч Б)*, її утворення залежить від активної секреції гепатоцитами в жовчні каналці; впродовж певного часу вона затримується в міхурі перед надходженням в кишку; міхурову жовч отримують після стимуляції скорочення жовчного міхура звичайно сульфатом магnezії, 3. *печінкову (жовч С)* отримують з дуоденального зонда після того, як спорожнився жовчний міхур. Далі ми характеризуємо лише міхурову жовч.

Об'єктами нашого дослідження були середні проби трьох зразків жовчі: бичача – *Bos taurus L.* (ВРХ), свиняча – *Sus scrofa domesticus L.* та куряча жовч – *Gallus gallus L.* Нативну, сертифіковану за вимогами нормативної документації, жовч ВРХ (ЖВt), свиней (ЖSs) і курей (ЖGg) заготовляли на м'ясопереробних підприємствах.

Біохімічними показниками жовчі є вміст жовчних кислот, загальних ліпідів, ліпопротеїдів високої (ЛПВГ) та низької густини (ЛПНГ), вільних жирних кислот, фосфоліпідів, холестерину, білірубину, загального білка. Сумарну кількість цих показників визначали на біохімічному аналізаторі «Stat-fax 1904» з використанням стандартних реагентів фірм «Ольвекс діагностікум» та «Фелісіт-діагностіка». Результати визначення цих показників у зразках ЖВt, ЖSs і ЖGg наведено в табл.

Показник	ЖВt	ЖSs	ЖGg
Загальний білок, г/л	24,28±0,73	14,41±0,43	57,92±1,75
Білірубін загальний, мкмоль/л	303,03±9,13	479,41±14,45	362,58±10,93
Білірубін вільний, мкмоль/л	268,19±8,08	408,38±12,31	341,77±10,30
Загальні ліпіди, г/л	9,30±0,28	9,76±0,29	11,75±0,35
ЛПНГ, г/л	4,76±0,14	5,97±0,18	4,56±0,14
ЛПВГ, г/л	9,30±0,28	6,12±0,18	4,39±0,13
Вільні жирні кислоти, ммоль/л	12,32±0,37	13,46±0,41	9,25±0,28
Холестерин загальний, ммоль/л	4,89±0,15	6,12±0,18	3,12±0,09
Жовчні кислоти, ммоль/л	23,13±0,70	31,40±0,95	21,36±0,64

Одержані результати ще раз довели відмінності у складі жовчі тварин. При цьому найбільші розбіжності були між жовчю, що дозволена до медичного застосування, та жовчю птиці. За вмістом ліпідів лідером була куряча жовч: загальні ліпіди склали 11,75 г/л (ЖВt – 9,3 г/л; ЖSs – 9,76 г/л); серед них на ЛПНГ припадає 4,56 г/л, на ЛПВГ – 4,39 г/л. Слід відмітити, що у ЖGg кількість ліпопротеїнів високої та низької густини була приблизно однакова, тоді як у жовчі ВРХ і свині перебільшували ЛПВГ у 1,95 і 1,03 рази відповідно. ЛПНГ вміщують до 45% холестерину, 10% тригліцеридів та 20% фосфоліпідів, тоді як ЛПВГ навпаки вміщують менш холестерину та більше білка і фосфоліпідів (приблизно 50%), та є транспортом холестерину від різних органів до печінки тварин.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕМОМРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Супрун Э.В.^{*}, Громов Л.А.^{**}, Ищенко А.М.^{***}, Пиминов А.Ф.^{*}, Супрун А.С.^{*}

^{*} Национальный фармацевтический университет,

^{**} Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины,

^{***} ФГУП «Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов», г. Санкт-Петербург

Геморрагический инсульт (ГИ) является наиболее тяжелой формой острого нарушения мозгового кровообращения. В последние десятилетия отмечен рост показателей его распространенности, поэтому актуальным остается поиск средств коррекции геморрагических инсультов. Ишемическое повреждение ткани мозга при ГИ сопровождается формированием митохондриальной дисфункции, энергетического дефицита, развитием глутамат-кальциевого и цитокинового каскадов. Повышается продукция интерлейкина-1 (ИЛ-1), развивается локальная воспалительная реакция, индуцируются гены раннего реагирования и активируются механизмы гибели клеток. В ответ на экспрессию ИЛ-1 секретируется антагонист рецепторов ИЛ-1 (АРИЛ-1). Он ингибирует действие ИЛ-1 путем конкурентного связывания рецепторов мембранного типа, что приводит к блокированию эффектов ИЛ-1. Это способствует выживаемости нейронов и уменьшает процессы постишемического рубцевания. Целью работы явилось изучение влияния антагониста рецептора интерлейкина-1 на динамику показателей энергообеспечения тканей головного мозга крыс с экспериментальным ГИ. Антагонист рецепторов интерлейкина-1 (АРИЛ-1) получен в Санкт-Петербургском НИИ особо чистых биопрепаратов путем генной трансформации бактерий *E.coli*.

Материалы и методы. Исследования проводили на белых нелинейных крысах массой 180-200 г. Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) вызывали введением аутокрови во внутреннюю капсулу головного мозга под этаминал-натриевым наркозом. АРИЛ вводили внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 7,5 мг/кг (ранее определенная доза ED₅₀ по церебропротекторной активности). По истечении острого периода ишемии (4 дня) и фазы восстановления (18 дней) в гомогенате мозга биохимическими методами определяли открытие митохондриальной поры (МП) после инициации циклоспорином-А, уровень адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ), а также пируват, лактат, малат.

Результаты. В условиях острой мозговой гипоксии снижение поступления в нейроны молекулярного кислорода стимулирует образование активных форм кислорода и окислительный стресс, что приводит к развитию митохондриальной дисфункции. Нами установлено, что введение АРИЛ посредством блокирования эффектов ИЛ-1 препятствовало развитию митохондриальной дисфункции – отмечено торможение открытия митохондриальной циклоспорином-А-зависимой поры уже на 4 сутки экспериментального ГИ. Окислительный стресс в условиях геморрагического инсульта приводит к подавлению аэробного синтеза макроэргических фосфатов и энергозависимых функций клеток. Способность АРИЛ стабилизировать функциональную активность митохондрий привела к нормализации энергетического обмена – увеличению продукции АТФ и значительному снижению продукции лактата и лактат-ацидоза.

Заключение. Полученные результаты подтверждают позитивное влияние АРИЛ на функциональную активность митохондрий мозга и нормализацию энергетического обмена после ишемического повреждения. Это свидетельствует о метаболической церебропротекции АРИЛ-1 и перспективе применения его в комплексном лечении больных с геморрагическими инсультами.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СПОЛУКИ ФП-8 НА РІСТ ПУХЛИН З ЛІКАРСЬКОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Таніна С.С., Григор'єва Т.І., Хавич О.О., Григор'єва К.В.
ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України»

Незважаючи на невпинний розвиток сучасних технологій щодо створення нових лікарських засобів з передбачуваними властивостями, успіхи хіміотерапії обмежені важливою здатністю живих систем, у тому числі ракових клітин, адаптуватися до змін зовнішнього середовища. Лікарська резистентність – універсальна властивість клітин будь-якого походження та ступеню диференціювання, для злоякісних новоутворень набуває особливого значення та обумовлює складності у лікуванні хворих в умовах, коли пухлина стає нечутливою до хіміотерапії незалежно від комбінації препаратів.

Метою наших досліджень було вивчення протипухлинної активності потенційного протипухлинного засобу - сполуки ФП-8 на експериментальних моделях злоякісних пухлин з набутою лікарською резистентністю.

Дослідження проведені на білих щурах з використанням двох моделей експериментального пухлинного росту - карциносаркома Уокера та лімфосаркома Пліса.

Для формування лікарської резистентності використовували 5-фторурацил (5-FU), який у подальшому застосовували як референтний препарат.

Формування резистентності на моделі карциносаркома Уокера проводили з поступовою ескалацією доз, які становили 10,0 % від курсових лікувальних доз. Після першого пасажу при сформованій пухлині двічі вводили 5-FU у дозах (4,0 - 5,0) мг/кг. Після другого пасажу пухлини 5-FU вводили тваринам у дозах (5,0 – 6,0) мг/кг. Формування резистентності оцінювали за даними макроскопічного обстеження пухлини – втрачена здатність до васкуляризації, характерна для карциносаркоми Уокера, після формування резистентності відновлювалась.

Для дослідження протипухлинної активності сполуки ФП-8 у порівнянні з 5-FU на моделі карциносаркома Уокера з набутою лікарською резистентністю до 5-FU застосовували оптимальну схему - 80,0 мг/кг та 18,0 мг/кг відповідно, внутрішньоочеревинно, 6 введень через 24 години.

Отримані результати свідчать про значну протипухлинну активність сполуки ФП-8 (відсоток гальмування пухлинного росту дорівнює 99,5). Для 5-FU цей показник дорівнював 50,0 % (критерій значущості - гальмування росту пухлини більше 50 %).

Формування резистентності на моделі лімфосаркома Пліса проводили на білих щурах з поступовою ескалацією доз 5-FU. При сформованій пухлині 5-FU вводили тваринам двічі після першого пасажу в дозі (4,0 - 5,0) мг/кг, після другого пасажу пухлини - (6,0 - 7,0) мг/кг.

Для порівняння протипухлинної активності сполуки ФП-8 та 5-FU на моделі лімфосаркома Пліса з набутою лікарською резистентністю до 5-FU використовували оптимальні схеми - 100,0 мг/кг для сполуки ФП-8 та 30,0 мг/кг для 5-FU, внутрішньоочеревинно, 4 введення через 72 години. Отримані результати свідчать, що гальмування пухлинного росту на моделі лімфосаркома Пліса з набутою резистентністю до 5-FU становить для сполуки ФП-8 54,7 %, для 5-FU – 63,8 %, що перевищує існуючий критерій значущості - (40,0 – 50,0) % гальмування пухлинного росту.

Таким чином, проведені дослідження виявили виражену протипухлинну активність сполуки ФП-8 на моделі карциносаркома Уокера з набутою резистентністю до 5-FU, що свідчить про здатність ФП-8 долати лікарську резистентність на даній моделі.

ПРОВЕДЕННЯ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ВІДПОВІДНОСТІ ДО ОЕСД ПРИНЦИПІВ GLP

Таніна С.С., Полешко Ф.Ф., Бондаренко Л.Б.
ДУ «Інститут фармакології та токсикології
Національної Академії медичних наук України»

Серед багатьох вимог, яким повинні відповідати доклінічні дослідження, що виконуються у відповідності до правил GLP є надійність цих досліджень, можливість їх відтворення, здійснення контролю, та у подальшому визнання дослідниками інших країн. В якості допоміжних заходів для цього існують нормативні документи з чіткими вимогами до дизайну досліджень.

В нашій установі останнім часом проходить впровадження вимог саме ОЕСД принципів GLP в доклінічні дослідження. Тобто, крім ґрунтовних положень належної лабораторної практики велика увага приділяється існуючим стандартам щодо обсягу та дизайну доклінічних досліджень, що затверджені на рівні країн-членів ОЕСД.

А саме – OECD Test Guidelines for the testing of chemicals (ОЕСД стандарти дослідження хімічних речовин) та рекомендації, надані в керівництвах ІСН (Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів, що використовуються людиною). Проте, для посилання на такі методичні документи необхідно повністю відтворити дослідження в нових умовах.

Під час першого виконання дослідження у відповідності до певного ОЕСД стандарту в нашій установі проводиться його валідація. Тобто, підтверджується можливість відтворення в конкретній установі конкретного методичного підходу.

Серед стандартів доклінічних досліджень хімічних речовин нами на перших етапах були обрані методичні підходи для проведення короткострокових токсикологічних досліджень. Зокрема, в нашій установі були проведені дослідження та оформлені відповідні протоколи та звіти щодо валідації методу дослідження гострої токсичності при пероральному шляху введення та Up-and-Down-Procedure (UDP) - стандарт № 425 (остання версія переглянута радою експертів ОЕСД 23 березням 2006р.). Аналогічно були проведені дослідження гострої токсичності при пероральному шляху введення з фіксованою дозою за стандартом № 420.

Також, проводилось вивчення токсичності при повторних введеннях на протязі 28 діб на гризунах та вивчення токсичності при повторних введеннях гризунам на протязі 6 місяців відповідно до керівництв СРМР/ІСН/300/95 та ІСН(М3)R2.

Для вивчення репродуктивної токсичності використовується стандарт № 421, вивчення канцерогенності та хронічної токсичності виконуються відповідно за 451 та 452.

Виконання нами цих стандартів під час неклінічних токсикологічних досліджень, з їх попередньою валідацією, відповідає принципу максимального обмеження ризику при розробці потенційного лікарського засобу на етапі доклінічного вивчення.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТЕОХЛОБЕГИДА

Таран А.В.

Национальный фармацевтический университет

Поиск новых фармакологически активных веществ осуществляющих регуляцию изменения объема внутрисосудистой жидкости и нарушения электролитного состава организма относится к важным проблемам экспериментальной фармакологии.

Современная клиника располагает обширным арсеналом мочегонных препаратов, среди которых наиболее эффективными являются фуросемид, этакриновая кислота, клопамид, гипотиазид, амилорид, спиронолактон и др. Однако, Их применение нередко сопровождается побочными эффектами: метаболический алкалоз, гипокалиемия, гиперлипидемия и др.]. В связи с этим важной проблемой фармакологии остается создание новых более эффективных и менее токсичных лекарственных препаратов, обладающих диуретической активностью.

Среди различных классов органических веществ наше внимание привлекли производные 3-метилксантина, которые являются естественными метаболитами и принимают участие в важнейших биохимических реакциях живого организма. Малая токсичность, способность оказывать нормализующее влияние на выделительную функцию почек производных 3-метилксантина может быть использована для целенаправленного синтеза биологически активных соединений с целью создания на их основе высокоэффективных фармакологических веществ обладающих диуретической активностью, На основании проведенного фармакологического скрининга для доклинического изучения некоторых механизмов диуретической активности было отобран 8- (4'-гидрокси-фенил)этиленгидразино-1-(4'-хлорбензил)-теобромин (условное название – теохлорбегид).

Исследование влияния просульфабена на функцию почек изучено в опытах на нелинейных белых крысах-самцах массой 160-180г по методу Е.Б.Берхина. Исследование влияния однократного введения теохлорбегида на суточное потребление воды, диурез, экскрецию креатинина, ионов натрия и калия было проведено в опытах на нелинейных белых крысах-самцах массой 170-185 г. Животные находились в индивидуальных клетках, приспособленных для замера количества выпиваемой воды и выделяемой мочи. В моче определяли креатинин по методу Фолина, электролиты - методом пламенной фотометрии. Установлено, что теохлорбегид в дозах 10, 15, 20, 25, 30 и 35 мг/кг увеличивает мочеотделение за 2 часа на 52,1-94,9%, а за 4 часа – на 64,5-175%. На основании проведенных исследований была вычислена ЕД₅₀ теохлорбегида, которая равна 23,0 мг/кг. Препарат сравнения гипотиазид увеличивают водный диурез за 2 часа на 76%, а за 4 часа – на 76%. Проведенные исследования показали, что теохлорбегид в 2,3 раза превосходит диуретический эффект гипотиазида.

Под влиянием теохлорбегида экскреция натрия с мочой увеличилась на 39,8% (p<0,05). и калия – на 2,8%. Гипотиазид увеличил экскрецию натрия 35,6% (p<0,05) и калия на 25,2% (p<0,05). В субхроничном эксперименте теохлорбегид при ежедневном внутрижелудочном введении в течение 14 суток вызывает усиление экскреторной функции почек и увеличивает мочеотделение в пределах от 95,8% до 180,2% (p < 0,05), выведение креатинина повышает в диапазоне от 12% до 24%, что свидетельствует об усилении фильтрационной функции почек в опытных животных.

Таким образом, теохлорбегид по диуретической активности превосходит гипотиазид в 1,73 раза, а преимуществом является то, что он меньше выводит калий из организма по сравнению с гипотиазидом и фуросемидом.

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ И АНТИЭКССУДАТИВНА АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА

Таран А.В., Самура Б.А., Романенко Н.И., Евсеева Л.В., Иванченко Д.Г., Юрченко Д.Н.
Национальный фармацевтический университет

Фундаментальные открытия патофизиологических механизмов боли явилось мощным стимулом в создании новых обезболивающих и противовоспалительных средств. Несмотря на значительное количество методов медикаментозного обезболивания, терапия острой боли остается актуальной проблемой. В связи с этим, важной задачей современной фармацевтической и фармакологической наук является создание новых более эффективных и менее токсичных фармакологических веществ обладающих анальгетической и антиэкссудативной активностью. Целью работы явилось изучение анальгетической и антиэкссудативной активности синтезированных производных 3-метилксантина. Исследования анальгетической активности проведены на модели «уксусных корчей» на белых крысах (М.А.Мохорт, Л.В.Яковлева, 2001), а антиэкссудативную активность изучили на модели острого карагенинового отека лапки у белых крыс (М.А.Мохорт, 2001). Уменьшение количества корчей в опытных по сравнению с контрольной группами, служило показателем анальгетической активности исследуемых веществ. Изучаемые вещества вводили внутривенно за 30 минут до введения флогенного агента. Установлено, что синтезированные замещенные 3-метилксантина уменьшают количество «уксусных корчей» на 28,1-52,6%. Наиболее активными оказались вещества, содержащие в положении 7 ксантинового ядра производных 3-метилксантина *n*-метилбензильный, а 8 *n*-метилбензилиденгидразиновый (соед.2), гидразиновый (соед. 5), *n*-метоксибензилиденгидразиновый (соед. 6), *o*-гидроксибензилиденгидразиновый и тетрабутиламиновый (соед.15) заместители, которые снижают порог болевой чувствительности ноцицепторов в пределах от 32,4% до 42,5%. Замена *n*-метилбензильного радикала в положении 7 ксантинового ядра производных 3-метилксантина на фторбензильный (сод. 8) или хлорбензильный (сод. 9), а в 8 положении на 4'-метоксибензильный, 4'-гидроксибензилиденгидразиновый (соед.21), *n*- нитробензилиденгидразиновый (соед. 14) *n*- гидроксibenзилиденгидразиновый (соед.15), *n*- фторобензилиденгидразиновый (соед. 19), заместители приводит к снижению анальгетического эффекта.

Установлено, что большинство замещенных 3-метилксантина проявили умеренную антиэкссудативную активность которая находится в пределах 18-34,3 %. Наиболее активным в этой группе соединений оказалось вещество, содержащее в 7-положении молекулы 3-метилксантина *n*-метилбензильный, а 8 *n*-метилбензилиденгидразиновый (соед.2) радикалы, антиэкссудативное действие которого равно 34,3%. Замена *n*-метилбензильного радикала в положении 7 ксантинового ядра производных 3-метилксантина на фторбензильный (сод. 8) или хлорбензильный (сод. 9) другие заместители приводит к снижению противовоспалительной активности. Среди изученных 1,8-дизамещенных теобромина активным оказалось соединение 18 – 8-(4'-гидроксифенил)этилендигидразино-1-(4"-метилбензил)теобромин, которое уменьшает порог болевой чувствительности на химический раздражитель в среднем на 39,6%, но уступает обезболивающей активности метамизолу натрия, а антиэкссудативное действие проявляет соединение 19, но по активности уступает и диклофенаку.

Таким образом, проведенные исследования в ряду замещенных 3-метилксантина показали перспективность дальнейшего проведения синтеза с целью создания на их основе малотоксичных фармакологических субстанций обладающих анальгетической и антиэкссудативной активностями.

АНТИЭКССУДАТИВНАЯ И ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СУБСТАНЦИЙ

Тищенко И.Ю.

Национальный фармацевтический университет

Нами были изучены новые сухие экстракты Нута, листа и корневища *Iris Pseudacarus*.

Материалы и методы. Исследование антиэкссудативной активности проводили на модели каррагенинового отека. Опыты проводились на 30 белых беспородных крысах весом 160-170 г. Воспаление вызывали путем субплантарного введения в правую заднюю лапу 0,1 мл 1% раствора каррагенина. Изучаемые вещества вводили внутрижелудочно в дозе 150 мг/кг, предварительно растворив сухие экстракты в 1,5 мл дистиллированной воды на 1 животное за час до инъекции раствора каррагенина. Антиэкссудативную активность исследуемых субстанций учитывали через 4 часа при помощи онкометра. Степень угнетения отека определяли в % по формуле: $A = (U_k - U_o) / U_k * 100\%$, где A – антиэкссудативная активность; U_o – объем отека лапы в опыте минус объем лапы этого же животного до отека; U_k – объем отека лапы в контроле минус объем лапы этого же животного до отека. Препаратом сравнения был выбран альтан. Всего было 5 групп животных, по 6 крыс в каждой. 1 группа получала экстракт корневища ириса, 2 группа – экстракт листьев ириса, 3 группа – экстракт нута, 4 группа – альтан, 5 группа – контрольная (вводили 1,5 мл дистиллированной воды).

Гемостатическую активность субстанций изучали на модели кровотечений из кончика хвоста крысы. Исследуемые сухие экстракты вводили внутрижелудочно через зонд в количестве из расчета 150 мг/кг, предварительно растворив в 1,5 мл дистиллированной воды на 1 животное. Препарат сравнения (жидкий экстракт тысячелистника) вводили внутрижелудочно через зонд из расчета 300 мг/кг массы животного, что соответствует количеству сухого вещества 150 мг/кг. Животным контрольной группы вводили внутрижелудочно дистиллированную воду из расчета 1,5 мл на 1 животное. Через 1 час после введения субстанций животных помещали в станок для фиксации мелких лабораторных животных и срезали кончик хвоста. Полученную каплю крови наносили на предварительно обезжиренное спиртом предметное стекло. При ярком освещении через каплю с интервалом 2 секунды проводили острием иглы до появления первой нити фибрина. Время от появления капли крови до появления первой нити фибрина фиксировали в секундах при помощи секундомера. Гемостатическое действие оценивали по формуле: $A = (t_{\text{конт}} - t_{\text{экс}}) / t_{\text{конт}} * 100\% + 100\%$, где $t_{\text{конт}}$ – среднее время до появления нити в контрольной группе, $t_{\text{экс}}$ – среднее время до появления нити фибрина в группах, получавших субстанции.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных результатов показал, что антиэкссудативную активность проявляют сухой экстракт листьев ириса – 28,5% и сухой экстракт корневища ириса – 17,1% (по отношению к контролю), однако оба вещества уступают по антиэкссудативной активности препарату сравнения. Активность альтана – 32,6%. Сухой экстракт нута антиэкссудативное действие не оказывает, но проявляет выраженную гемостатическую активность на уровне жидкого экстракта тысячелистника (препарат сравнения) – 38%. Сухие экстракты листа и корневища ириса проявляют незначительную гемостатическую активность – 12% и 18% соответственно (в сравнении с интактным контролем), и уступают показателям препарата сравнения и нута.

Выводы. Дальнейшее фармакологическое изучение сухого экстракта нута и ириса является перспективным и целесообразным.

ВЛИЯНИЕ МЕДГЕРМА НА ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ИНТАКТНЫХ КРЫС

Тымчишин О. Л.

Одесский государственный медицинский университет

Соединения германия с дифосфоновыми кислотами свойственны разнообразные фармакологические эффекты, в том числе и гепатотропные. Многолетние исследования фармакодинамических и фармакокинетических свойств координационных соединений германия с разными биолигандами (никотиновая кислота, никотинамид, магний, кальций и др.) установлено, что они, наряду с низкой токсичностью, оказывают значительное влияние на функцию печени и обладают выраженным гепатопротекторным и антитоксическим действием. Все это обусловило наш интерес к тому, каким фармакологическим влиянием на основные функции печени обладает новое координационное соединение германия с медью – медь-оксиэтилидендифосфонатогерманат, под шифровым названием медгерм.

Исследование выполнено на 24 крысах линии Вистар обоих полов массой от 180 до 220 г. Все животные были распределены на четыре группы ($n = 6$). Крысы I (контрольной) группы получали 0,9% раствор хлорида натрия, крысы II, III и IV групп получали медгерм соответственно в дозах 1/40, 1/80 и 1/160 ЛД₅₀. Все соединения вводились внутривентрально, ежедневно, на протяжении 14 дней в объеме соответствующем пути введения и виду животных.

Влияние медгерма на белковообразующую и пигментную функции печени оценивали соответственно по изменению содержания общего белка и общего билирубина. По содержанию общего холестерина и глюкозы оценивалось состояние липидного и углеводного обмена, в регуляции которых велика роль печени. Изучаемые показатели определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Mira Plus (Швейцария) при помощи наборов фирмы BioSystems S.A. в сыворотке крови интактных крыс.

Полученные результаты свидетельствуют, что медгерм оказывает значительное влияние на изучаемые интегральные показатели функции печени интактных крыс. Наиболее выраженное и одностороннее влияние медгерм оказывает на содержание общего белка, холестерина и глюкозы. Причем, в дозе 1/40 и 1/80 ЛД₅₀ медгерм вызывает значительное, статистически достоверное, снижение содержания этих показателей в сыворотке крови у интактных крыс.

У крыс, получавших медгерм в дозе 1/40 ЛД₅₀, содержание билирубина в сыворотке крови статистически достоверно увеличивалось, а у крыс, получавших медгерм в дозе 1/80 ЛД₅₀, содержание билирубина достоверно снижалось. Медгерм в дозе 1/160 ЛД₅₀ не оказывал статистически достоверного изменения данных показателей.

Таким образом, новое координационное соединение германия с медью – медь-оксиэтилидендифосфонатогерманат (медгерм) оказывает выраженное статистически достоверное дозозависимое влияние на такие показатели как содержание общего белка, холестерина и глюкозы. В то же время большие дозы медгерма увеличивают содержание общего билирубина, а малые – уменьшают, по сравнению с животными контрольной группы.

Учитывая, что печень принимает большое участие в регуляции белкового, липидного, углеводного и пигментного обмена можно предположить, что изменение изученных интегральных показателей функции печени крыс связано с гепатотропным действием медгерма.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ВЕНОТОНІЧНОГО РОСЛИННОГО ЗАСОБУ НА РУХОВУ АКТИВНІСТЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА НА СЕКРЕТОРНУ ФУНКЦІЮ ШЛУНКА ВЕНОТОНІЧНОГО РОСЛИННОГО ЗАСОБУ

Томашевська Ю.О.

Національний фармацевтичний університет

Висока розповсюдженість, чимала вартість діагностики та лікування, втрата працездатності через хронічну венозну недостатність призводять до того, що вартість ХВН становить від 1 до 3% загального бюджету галузі охорони здоров'я європейських країн.

Як перспективну сировину для створення нового вітчизняного венотонічного рослинного засобу (ВРЗ) було вибрано нативний порошок рослинного збору, який включає: плоди гіркокаштану звичайного; траву гадючника в'язолистного, листя гамамелісу віргінського, траву буркуна лікарського, траву золотушника звичайного, плоди вівса посівного; супліддя софори японської.

Метою даного дослідження стало вивчення впливу засобу на секреторну функцію шлунка та на рухову активність ШКТ у порівнянні з таблетками „Ескувіт” виробництва „Київмедпрепарат”, Україна.

Дослідження на секрецію шлункового соку проводили на безпорідних білих щурах самцях масою тіла 180-200 г білих щурів за методом Н.І. Андрієвої. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації, у них збирали вміст шлунка і вимірювали об'єм шлункового соку. Визначали загальну, вільну кислотність та зв'язану кислотність.

Дослідження впливу на рухову активність ШКТ проводили на безпорідних білих мишах масою тіла 20-22 г за методом J.S. Stickney із співавт. Через 1 годину після введення ТЗ та РЗ тваринам внутрішньошлунково вводили контрастну масу (10% суспензію активованого вугілля). Як інтегральний показник, що характеризує силу перистальтики ШКТ, використовували % довжини кишечника, пройдений контрастною масою стосовно абсолютної довжини останнього.

Тварини (щури та миші) були поділені на 3 групи по 6 голів у кожній: 1 група (контроль); 2 група - тварини, що одержували ВРЗ у дозі: щури 150 мг/кг (умовнотерапевтична доза, одержана в попередніх скринінгових дослідженнях); миші в дозі 210 мг/кг (яка відповідає ефективній дозі для щурів, що встановлена при дослідженні специфічної активності ВРЗ); 3 група - тварини, що одержували таблетки „Ескувіт” у дозі: щур 50 мг/кг, миши 70 мг/кг (в перерахунку з добової дози людини за Риболовлевим).

На підставі отриманих результатів, досліджень на рухову активність ШКТ одноразового введення ВРЗ та таблеток „Ескувіт” можна зробити висновок, що ВРЗ та таблетки „Ескувіт” не впливають на рухову активність ШКТ, тобто не підсилюють перистальтику кишечника.

Аналіз результатів дослідження на секрецію шлункового соку свідчить про те, що на тлі введення ВРЗ та таблеток „Ескувіт” не відбувається зниження секреції шлункового соку. В той же час спостерігається невірогідне зменшення загальної, вільної та зв'язаної кислотності на 25, 20 та 16% відповідно у тварин, що одержували ВРЗ та вірогідне зменшення цих показників на 53, 39 та 47% у тварин, що одержували таблетки „Ескувіт” щодо контрольної групи. Таблетки „Ескувіт” виявляють більш виражений антацидний ефект.

Отже, за одержаними результатами, можна зробити висновок, що ВРЗ, не зменшує об'єм шлункового соку на відміну від таблеток „Ескувіт”, а виявляє тільки тенденцію до антацидної дії.

ХРОНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ И КЛИНИЧЕСКОМ ИЗУЧЕНИИ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Уланова В.А., Бухтиярова И.П., Дроговоз С.М.
Национальный фармацевтический университет

Деятельность сердечно-сосудистой системы (ССС) имеет определенную ритмичность, проявляя колебания в широком диапазоне частот. Согласно современной классификации, выделяют ультрадианные - с периодом меньше 20 часов, инфрадианные с периодом более 28 часов, циркадные (околосуточные) ритмы с периодом колебаний около 24 часов. Циркадный ритм, как наиболее изученный, присущ всем показателям функционирования ССС – частоте сердечных сокращений (ЧСС), структуре ритма сердца, объемной скорости кровотока, артериальному давлению (АД). В течение суток изменяется не только деятельность отдельных звеньев системы кровообращения, но и их реактивность, чувствительность к различным воздействиям – физическим нагрузкам, вазоактивным веществам. Гипертоническая болезнь (ГБ) – является одной из наиболее распространенных патологий ССС. Это обусловило интерес многих ученых к данной проблеме, в трудах которых доказаны преимущества хронотерапии ГБ по сравнению с обычным режимом дозирования лекарственных препаратов.

Хронотерапия является одним из оптимальных методов лечения, позволяющих учитывать суточные и сезонные ритмы больного с целью повышения чувствительности организма к фармакологическому воздействию. Главной задачей хронотерапии является коррекция патологических изменений во временной организации организма, а также достижение максимально благоприятного эффекта препаратов при минимальных потенциально возможных побочных эффектах.

Методы хронотерапии можно разделить на превентивные, имитационные и метод «навязывания» ритма. В большинстве исследований по хронотерапии ГБ в основе лежит превентивный метод, который основан на адаптации сроков введения препаратов ко времени достижения акрофазы – максимальной активности, исследуемого параметра.

Уровень АД на протяжении суток характеризуется закономерными колебаниями с двухфазной периодикой «день-ночь» и отчетливым снижением АД во время сна. Для нормального циркадного ритма АД характерна степень его ночного снижения от 10 до 20%, анализ данных суточного мониторинга АД позволил выделить несколько типов суточных кривых (суточный индекс):

Dippers – лица с нормальным ночным снижением АД (на 10-22%), что составляет 60-80% больных с эссенциальной АГ.

Non-dippers – лица с недостаточным снижением АД (менее чем на 10%) – до 25% больных с АГ.

Over-dippers – лица, с чрезмерным ночным снижением АД (более чем на 22%) – до 20% больных с эссенциальной АГ.

Night-peakers – лица с ночной гипертензией, у которых ночное АД превышает дневное, 3-5% больных с эссенциальной АГ.

Суточный индекс является важным критерием, который необходимо учитывать при клиническом изучении перспективных гипотензивных средств, что позволит добиться эквивалентного по выраженности эффекта с использованием меньших доз препарата, улучшив при этом переносимость, в чем несомненное преимущество хронотерапевтического подхода по сравнению с традиционными режимами дозирования.

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КВЕРЦЕТИНУ У КОМБІНАЦІЇ З МОДИФІКАТОРОМ РОЗЧИННОСТІ ПЕКТИНОМ

Усенко В.Ф.

Національний фармацевтичний університет

Кверцетин – один з найпоширеніших рослинних біофлавоноїдів, що проявляє найрізноманітніші фармакологічні ефекти, які є цінними при лікуванні захворювань серцево-судинної, опорно-рухової, дихальної, травної й інших систем організму. Довгий час використання численних цінних властивостей кверцетину обмежувалося внаслідок низької біодоступності пероральних лікарських форм даного флавоноїду, що обумовлено поганою розчинністю його у воді й біологічних рідинах організму.

У зв'язку з цим, увагу вчених привертає пектин, як потенційний модифікатор розчинності кверцетину, тобто речовина, що внаслідок особливостей фізико-хімічної взаємодії при розчиненні у водному середовищі шлунково-кишкового тракту може сприяти значному підвищенню всмоктування флавоноїду і, як наслідок, посиленню його фармакологічної дії. Таким чином, актуальним є порівняльне дослідження фармакокінетичних властивостей кверцетину при використанні у комбінації з пектином, що й стало метою даної роботи.

Дослідження проведено на 10 безпородних кролях обох статей вагою 2,5-3,0 кг. Субстанцію кверцетину та його комбінацію з пектином вводили внутрішньошлунково одноразово у дозі 10 мг/кг. Забір крові проводили через 0,25, 0,5, 1, 2, 4 та 8 годин після введення препаратів. Концентрацію кверцетину та його метаболітів у біозразках визначали методом ультраефективної рідинної хроматографії з мас-селективним детектором.

Аналіз отриманих даних свідчить, що при застосуванні чистої субстанції кверцетину, діюча речовина з'являлась у крові кролів на 2-4 годину після введення та набувала максимальних концентрацій на 8 годину, тобто всмоктування відбувалось повільно. В середньому концентрація кверцетину та його метаболітів у плазмі крові тварин протягом 1 години утримувалась у межах 340-440 нг/мл.

У разі комбінування кверцетину з пектином динаміка всмоктування флавоноїду була значно вищою. Так, при аналізі середніх значень виявлялося, що пікові концентрації кверцетину та його метаболітів утворювались у плазмі крові тварин протягом перших 15 хв, досягаючи при цьому значень 4 700 нг/мл, і далі поступово зменшувались. При цьому, в інтервалі часу 2-4 год, утворювалось чітко виражене „плато” на рівні 2300-2400 нг/мл. Тобто у порівнянні з чистою субстанцією кверцетину спостерігалось значне підвищення всмоктування діючої речовини, але без пролонгації даного процесу.

Крім того, спостерігалось збільшення константи елімінації у 1,9 разу (з 0,14 до 0,26 год⁻¹), та відповідне зменшення періоду напіввиведення у 1,8 разу (з 4,8 до 2,7 год) у порівнянні з чистою субстанцією. Показник площі під кривою AUC₀₋₈ склав 16968,1 нг*год/мл, що у 10 разів перевищує рівень даного показника у тварин, які отримували чистий кверцетин (1731,8 нг*год/мл) та свідчить про значне збільшення відносної біодоступності по його субстанції. Це дозволяє заключити, що при поєднанні кверцетину з пектином посилюється гастроінтестинальна адсорбція даного флавоноїду і 10-кратно більша доза досягає системного кровообігу тварин ніж при використанні чистої субстанції.

Таким чином, комбінування кверцетину з модифікатором розчинності пектином у лікарських формах для перорального застосування дозволяє значно покращити розчинні властивості даного флавоноїду та скоректувати його фармакокінетичні параметри у відповідності до терапевтичної мети.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ИММУНОПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Филимонова Н.И, Мохамед Мофтах Елаати
Национальный фармацевтический университет

Несмотря на достижения современной медицины все также остается актуальным вопрос об инфекционной патологии, которая занимает одно из ведущих мест в мировой статистике по показателям смертности. Снижение инфекционной заболеваемости возможно только путем формирования популяции высокоиммунных лиц. Эффективность данного метода доказана полным искоренением натуральной оспы и эндемического паралитического полиомиелита в рамках крупного региона. Невзирая на номенклатуру современных иммунопрофилактических препаратов, остается не решенной специфическая профилактика при ряде инфекционных заболеваний, в том числе вызванных гноеродными микроорганизмами. Использование бактериофагов в качестве основы для создания профилактических препаратов, не оказывающих побочного действия на макроорганизм, является перспективным направлением. Одной из основных задач создания живых вакцин является аттенуация вирулентных свойств выбранного штамма. С этой точки зрения особое внимание заслуживают аттенуирующие аспекты мутагенного потенциала УФ-облучения. Установлены компенсаторные механизмы исходной резистентности бактерий-мишеней к деструктивному действию УФ-облучения. Доказано, что в противовостояние повреждающему действию определенных режимов УФ-облучения бактерии-мишени проявляют на основе мутагенного ответа способность частично или полноценно восстанавливать поврежденные структуры ДНК с приданием атипичных биологических свойств УФ-мутанту. В плане вирусологической интерпретации следует предполагать, что при определенных режимах УФ-облучения вирулентные бактериофаги способны также трансформироваться в умеренные профаги. В качестве микробиологической модели использована биомасса референтной культуры золотистого стафилококка и разработка умеренного профага на модели исходного вирулентного стафилококкового бактериофага. При методическом исполнении эксперимента в качестве искусственного источника УФ-облучения вирулентных бактериофагов использован промышленный образец бактерицидной лампы БУВ-30, общей мощностью 2,94 БАКТ. Эффекты фаговой инфицированности осуществлены методом контактного совмещения биомассы облученных бактериофагов и чувствительных бактерий-мишеней. При константных значениях мощности источника в основу разрабатываемого режима облучения положена вариативность экспозиционного воздействия в интервале 20-15 секунд. Установлено, что в режиме 20-5 секунд эффект УФ-облучения сопровождался 100%-ным вирулицидным действием, что подтверждалось отсутствием фагозависимых изменений в характеристике бактерий-мишеней и отрицательных значений агглютинационных тестов. Установлено, что в результате инфекционного взаимодействия с мутагенно активным модификантом стафилококкового бактериофага исходно вирулентная культура референтного штамма *S.aureus* существенно понижает исходно заданную патогенную активность. Установлено двукратное снижение способности к продукции гемолизина и плазмокоагулазы. Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что испытанные коммерческие бактериофаги в действующих инфекционных концентрациях способны к 100% лизису чувствительных бактерий-мишеней. В свою очередь, лизированные вирулентными бактериофагами детриты бактерий-мишеней биотехнологически перспективны для последующей разработки оригинальных химических вакцин на основе направленного бактериохимического использования фаголизатов.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИГІПОКСИЧНОЇ ДІЇ КОМПОЗИЦІЇ ЕХІНАЦЕЇ ТА БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ

Цокало І.Є., Зайцев О.І., Щокіна К.Г.
Національний фармацевтичний університет

Профілактика та лікування наслідків стресу, у тому числі синдрому хронічної втоми та неспецифічного адаптаційного синдрому, є однією з актуальних медичних та соціальних проблем. На тлі стресу спостерігається підвищена втомлюваність, зниження працездатності, дратівливість, порушення сну, пригнічений настрій, втрата життєвих інтересів, немотивовані страхи, депресія. Окрім цього, стрес є пусковим механізмом цілого ряду патологічних реакцій в організмі та сприяє виникненню більшості захворювань.

Адаптогенні засоби застосовуються для ліквідації наслідків стресу та профілактично при необхідності пристосування до складних умов навколишнього середовища. Вони підвищують стійкість до стресових факторів, збільшують захисні сили організму та фізичну витривалість в умовах навантаження, прискорюють поновлення функціональних резервів організму.

Одним зі стресових факторів, які виявляють негативний вплив на організм людини, є гіпоксія. Найбільш чутливими до гіпоксії є клітини головного мозку. Оскільки антигіпоксична дія є однією із важливих складових адаптогенної активності, було проведено вивчення антигіпоксичної активності композиції ехінацеї та бурштинової кислоти (ехінацея, 200 мг/кг + бурштинова кислота, 100 мг/кг) на моделі гіпоксії замкнутого простору у мишей. Склад досліджуваної композиції був визначений у попередніх дослідженнях. Препаратом порівняння ми обрали харчову домішку «Ехінацея янтарна» з адаптогенними властивостями, яка містить ехінацею в дозі 50 мг/кг та бурштинову кислоту в дозу 100 мг/кг.

Дослідження проводились на білих мишах самцях масою 18-22 г. Тварин розділили на три групи: перша група (n=10) – інтактний контроль, друга (n=8) – миши, які отримували виучувану композицію, третя (n=8) – миши, які отримували референс-препарат ехінацею янтарну. Препарати вводили в профілактичному режимі внутрішньошлунково протягом 14 діб один раз на добу. Через одну годину після останнього введення препаратів тварин поміщали в герметичну камеру об'ємом 0,2 л. Оцінку антигіпоксичної дії проводили за тривалістю часу життя тварин в хвилинах до першого агонального вдоху та розраховували порівняно з показником в групі інтактного контролю.

Середній час життя інтактних тварин в умовах гіперкапічної гіпоксії склав 18,6 хв. Введення виучуваних препаратів сприяло достовірному подовженню часу життя тварин. Так, застосування виучуваної композиції збільшило час життя мишей в 1,8 раза, застосування ехінацея янтарної – в 1,4 раза, але за цим показником композиція достовірно переважала референс-препарат. Обидві речовини виявили антигіпоксичну дію, яка складала 43,3% та 27,1% відповідно.

Таким чином, встановлено, що досліджувана композиція ехінацеї та бурштинової кислоти має антигіпоксичну (43,3%) дію, за якою переважає ехінацею янтарну. Механізм реалізації адаптогенної дії досліджуваної композиції, імовірно, пов'язаний з її мембраностабілізуючими та антиоксидантними властивостями. Все вищезазначене дозволяє вважати, що застосування комплексного препарату, що містить ехінацею в дозі 200 мг/кг та бурштинову кислоту в дозі 100 мг/кг, в клінічних умовах здатне підвищувати резистентність організму до стресу, гіпоксії, надмірного фізичного навантаження та інших складних умов навколишнього середовища.

ВИВЧЕННЯ ЗАХИСНОЇ ДІЇ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСІНДОЛУ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ

Цубанова Н.А., Штриголь С.Ю.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,
Національний фармацевтичний університет

Проблема своєчасної патогенетичної терапії церебральної судинної патології є найважливішою в ангіоневрології у зв'язку з її поширеністю, високим рівнем летальності, значною інвалідизацією та соціальною дезадаптацією пацієнтів. Щорічно в Україні порушення мозкового кровообігу реєструються в 175 тисяч чоловік. Майже 75% відсотків хворих, що перенесли інсульт, повністю втрачають працездатність, адже ця патологія залишає після себе такі наслідки як порушення мовлення, координації рухів, паралічі. Сьогодні достатньо детально розроблена тактика фармакотерапії наслідків мозкового інсульту. Проте застосування більшості відомих церебропротекторних засобів викликає значні побічні ефекти, існують протипоказання та негативна взаємодія з іншими лікарськими препаратами. Це суттєво обмежує можливості їхнього використання та свідчить про актуальність питань пошуку та розробки ефективних лікарських засобів церебропротекторної дії. Метою даного фрагмента роботи було дослідження церебропротекторної активності нової біологічно активної речовини, спіроциклічного похідного оксіндолу, синтезованого к.ф.н. Редькіним Р.Г. під керівництвом проф. Шемчука Л.А. на кафедрі органічної хімії.

Визначення церебропротекторної активності спіроциклічного похідного оксіндолу, у подальшому сполуки (I), проводили на моделі гострої церебральної ішемії у щурів. Сполуку (I) вводили в дозі 5 мг/кг у профілактичному режимі протягом трьох діб, в останнє за 1 годину до моделювання церебральної ішемії. Препарат порівняння пірацетам вводили у тому ж режимі в дозі 200 мг/кг. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistika 6.0. з використанням критерію Ст'юдента та кутового перетворення Фішера.

Встановлено, що виживаність тварин групи контрольної патології склала 20%, пірацетам збільшував цей показник у 2 рази (40%), сполука (I) - в 3 рази (60%), що свідчить про її значну церебропротекторну активність. За впливом на показники тесту відкритого поля реєстрували значне зменшення горизонтального та вертикального компонентів локомоції і кількості обстежених отворів у щурів групи контрольної патології, що свідчить про розвиток неврологічного дефіциту. Пірацетам дещо покращував усі досліджувані показники, але це зростання не сягнуло вірогідного рівня, а горизонтальна рухова активність була вірогідно нижчою, ніж у вихідному стані. Сполука (I) на відміну від пірацетаму відновлювала всі зазначені показники до рівня інтактного контролю. Механізм церебропротекторної дії сполуки (I), ймовірно обумовлено впливом на різні ланки патогенезу модельної патології. Можна припустити, що сполука (I) сприяє поліпшенню кровопостачання за рахунок хребетних артерій. У нейропротективному ефекті сполуки (I) можуть брати участь антиоксидантні, мембранопротекторні та антигіпоксичні властивості, вплив на обмін нейромедіаторів.

Отримані результати свідчать, що сполука (I) виявляє виражену церебропротекторну активність за критерієм зменшення неврологічного дефіциту, оскільки на другу добу після моделювання ішемії відновлює всі досліджувані показники стану центральної нервової системи: горизонтальну та вертикальну рухову активність, дослідницьку поведінку (до рівня інтактного контролю та вихідних показників).

Значна церебропротекторна активність обумовлює доцільність подальшого поглибленого доклінічного дослідження даного спіроциклічного похідного оксіндолу.

**ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ІНТЕНСИВНОСТІ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ
У ТКАНИНАХ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ВИКОРИСТАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ
ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ У ЩУРІВ НА ТЛІ МОДЕЛЮВАННЯ
КАРДІОМІОПАТІЇ ДОКСОРУБІЦИНОМ**

Чернов Є. О., Слесарчук В. Ю.

Дніпропетровська державна медична академія

Одним з найбільш поширених побічних ефектів такого препарату як доксорубіцин є незворотна, кумулятивна, дозозалежна кардіотоксичність.

Доречним, також, є питання впливу нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) на печінку за умов супутніх станів. Це питання постало з розвитком, такої підгрупи представників цього класу, як коксиби (вибіркові інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2)), що рекомендовані для довгострокового вживання.

Вважається, що одним з механізмів пошкоджувальної дії доксорубіцину є активація процесів вільнорадикального окиснення, зокрема підвищеної виробки реактивних форм кисню.

Метою нашого дослідження є визначення засобу з групи НПЗЗ, що має найменшу негативну дію на такі показники активності системи перекисного окиснення ліпідів, як активність супероксид дисмутази (СОД), каталази та вміст малонового діальдегіду (МДА).

Дослідження проводили на 60 білих щурах-самцях лінії Вістар, вагою 195-225 г. Тварини були розділені на 5 груп:

I – контроль (інтактні тварини, що отримували 0,4 мл фізіологічного розчину внутрішньочервно, n = 12);

II група – тварини з експериментальною кардіоміопатією, що отримували доксорубіцин (внутрішньочервно 5 мг/кг, один раз на тиждень, протягом 5-ти тижнів (КМПДК), n = 12);

III група – тварини, що на тлі кардіоміопатії (КМПДК), отримували кеторолак (5 мг/кг, щоденно перорально, n = 12);

IV група – тварини, що на тлі кардіоміопатії (КМПДК) отримували лорноксикам (1,3 мг/кг, щоденно, перорально, n = 12);

V група – тварини, що на тлі кардіоміопатії (КМПДК) отримували целекоксиб (50,0 мг/кг, щоденно, перорально, n = 12).

Половину тварин було декапітовано на 21-ий день, другу половину на 35-ий день. Тварин виводили з експерименту з дотриманням загальних етичних принципів.

Активність каталази, супероксиддисмутази та вміст малонового діальдегіда і білка у гомогенатах печінки визначали за стандартними методиками (Данилова Л. А., 2003).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою ПК з використанням тест-критерію Стьюдента, як показника достеменності різниці.

Отримані результати досліджень представлені у таблиці 1.

Активність СОД і каталази та вміст МДА у тканинах печінки щурів під впливом НПЗЗ, за умов кардіоміопатії, що моделювалась доксорубіцином

Група	Показ- ник	Супероксиддисмутаза (од. акт./мг білка)		Каталаза (мкат/л)		Малоновий діальдегід (нмоль/мг білка)	
		21-ий день	35-ий день	21-ий день	35-ий день	21-ий день	35-ий день
1	M ± m	10,09 ± 0,14	10,05 ± 0,34	14,65 ± 0,6	14,18 ± 0,5	1,24 ± 0,059	1,27 ± 0,046
2	M ± m	6,62 ± 0,19 *	6,52 ± 0,35 *	10,87 ± 0,49 *	10,46 ± 0,41 *	1,83 ± 0,042 *	1,89 ± 0,048 *
3	M ± m	5,07 ± 0,32 * **	5,32 ± 0,27 * **	8,45 ± 0,66 * **	8,53 ± 0,42 * **	1,86 ± 0,109 *	1,95 ± 0,096 *
4	M ± m	5,2 ± 0,27 * **	4,97 ± 0,25 * **	7,83 ± 0,51 * **	7,61 ± 0,43 * **	1,96 ± 0,053 *	2,04 ± 0,06 *
5	M ± m	5,23 ± 0,32 * **	5,23 ± 0,32 * **	8,21 ± 0,47 * **	8,13 ± 0,5 * **	1,87 ± 0,038 *	1,96 ± 0,047 *

Примітка: * – P < 0,05 – достовірно по відношенню до 1-ої групи;

** - P < 0,05 – достовірно по відношенню до 2-ої групи.

Висновки:

1. Підвищення вмісту малонового діальдегіда та зниження активності супероксиддисмутази та каталази у гемогенатах тканин печінки свідчать про негативний вплив доксорубіцину на ці показники, на всіх етапах експерименту 21-ий день та 35-ий день.
2. Лорноксикам спричиняв найбільше підвищення вмісту МДА та зниження активності каталази, а також значне зниження активності СОД у тканинах печінки за умов КМПДК.
3. Вплив кеторолаку та цефекоксибу на активність СОД і каталази та вміст МДА був найменшим за умов КМПДК.

ВПЛИВ ВІНБОРОНУ ТА КОРВІТИНУ НА АНТИОКСИДАНТНУ ТА АНТИРАДИКАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ДИКЛОФЕНАКУ-НАТРІЮ *IN VITRO*

Чорноіван Н.Г., Степанюк Г.І., Шаламай А.С., Беленічев І.Ф., Бухтіярова Н.В.

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

Запорізький державний медичний університет,

ЗАО НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

Відомо, що серед традиційних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) одним з найбільш уживаних лікарських препаратів є диклофенак-натрію, оскільки він в найбільшій мірі задовольняє потреби клініцистів завдяки поєднанню достатньо виразного анальгетичного та протизапального ефектів з помірною токсичністю.

Широке та, особливо, тривале використання в клінічних умовах диклофенаку, як і інших НПЗЗ, обмежене низкою побічних реакцій, обумовлених антипростогландиновою дією препаратів цієї групи, перш за все, пригніченням синтезу простагландинів (ПГ) з вазодилатуючим та антиагрегантним ефектом - ПГЕ₂, та ПГІ₂. Це призводить до виникнення дистрофічних процесів в шлунково - кишковому тракті, нирках, печінці, серці і, навіть, ЦНС. Чільне місце в патогенезі цих дистрофічних процесів поруч з порушенням мікрогемодинаміки посідає активація вільнорадикального окислення (ВРО), що, в свою чергу, викликає порушення мікроциркуляції крові та трофіки органів. І, таким чином, виникає замкнуте „хибне коло”.

На наш погляд, посилити лікувальну дію диклофенаку та підвищити його безпечність можна за допомогою лікарських засобів з поліфункціональними властивостями, серед яких провідне місце займає антиоксидантний ефект. Такий підхід теоретично виправданий завдяки уявленням щодо спроможності антиоксидантів гальмувати утворення активних форм кисню та безпосередньо їх „знешкоджувати”.

До числа лікарських засобів з політропними властивостями можна віднести корвітин (розчинний кверцетин) та вінборон, які добре зарекомендували себе в якості гастропротекторів при НПЗЗ-індукованих гастропатіях [Н.Г. Степанюк, 2002; 2006]. Саме наявність антиоксидантного ефекту в лікувальній дії зазначених засобів стало підставою для проведення даного дослідження з метою з'ясування питання: чи спроможні вказані засоби оптимізувати фармакологічні ефекти диклофенаку-натрію. Об'єктом дослідження нами обрано мозкову такинину, ураження якої на тлі НПЗЗ, як і інших внутрішніх органів обумовлене порушеннями регіонарного кровотоку та активацією ВРО.

Мета дослідження: охарактеризувати ступінь антиоксидантного та антирадикального ефектів розчинного кверцетину і вінборону та їх поєднання з диклофенаком *in vitro* для визначення їх спроможності модулювати фармакологічну активність НПЗЗ.

Матеріали та методи: Ферментативне ініціювання ВРО в модельній системі проводили шляхом додавання надлишку нікотинамідаденіннуклеотиду відновленого (НАДФН) до гомогенатів тканин мозку нелінійних щурів (170-200 г.). Антиоксидантну активність оцінювали за ступенем зниження (в %) кількості кінцевого продукту ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) в гомогенаті.

Неферментативне ініціювання ВРО моделювали шляхом додавання солей двовалентного заліза до суспензії яєчних ліпопротеїдів. Метод ґрунтується на оцінці величини інгібуючої дії (в %) фізіологічно активної речовини на ВРО, яке ініціюється в ліпопротеїдах курячого яйця іонами Fe²⁺, що моделює неферментативний процес ліпопереокиснення.

Антирадикальна активність препаратів за їх здатністю інгібувати активні форми кис-

ню – зокрема, супероксидрадикала, визначали в реакції аутоокислення адреналіну в аденохром в лужному середовищі.

Цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента, розбіжності вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

В досліджах використано розчинну лікарську форму кверцетину у вигляді препарату «Корвітин» та ін'єкційну лікарську форму вінборону у флаконах по 30 мг. Обидва препарати виготовлено Борщагівським ХФЗ.

Результати дослідження: Проведене дослідження показало, що додавання кверцетину, або вінборону до модельної системи ферментативного ініціювання ВРО викликає зниження рівня МДА відносно контрольного показника відповідно на 60 та 40% ($p < 0,05$). Аналогічна картина спостерігалась на моделі неферментативного ініціювання ВРО за допомогою Fe^{2+} : на тлі кверцетину та вінборону рівень кінцевого продукту ПОЛ вірогідно знизився відносно контрольного показника відповідно на 65,7 та 54,5%. Отриманні дані вказують на наявність у досліджуваних гастропротекторних препаратів достатньо виразної антиоксидантної дії.

У наступному дослідженні встановлено, що лікарські засоби з політропними властивостями - кверцетин та вінборон спроможні інгібувати утворення супероксидрадикала, що вказує на наявність у них антирадикальної активності. Ступінь інгібування супероксидрадикала на тлі кверцетину та вінборону становив відповідно 65 та 52,5% ($p < 0,05$).

В ході проведенного дослідження встановлено, що диклофенаку також притаманна властивість гальмувати утворення МДА як при ферментативному, так і неферментативному шляхах ініціювання ВРО відповідно на 28 та 11% в середньому, а також здатність викликати незначне інгібування супероксидрадикала.

Одночасне додавання до модельних систем диклофенаку у поєднанні з кверцетином, або вінбороном, супроводжувалось більш інтенсивним гальмуванням утворення МДА, ніж окремо взятими препаратами. Аналогічні зміни показників спостерігались при поєднанні кверцетину та вінборону з диклофенаком на моделі інгібування супероксидрадикала, що вказує на наявність у них антирадикальної активності.

Оцінюючи результати проведенного дослідження, можна зазначити, що кверцетин та вінборон спроможні посилювати антиоксидантну та антирадикальну активності диклофенаку. Це може мати практичне значення в плані посилення вказаними гастропротекторними засобами лікувальних ефектів нестероїдного антифлогістика.

Оскільки певне місце в механізмі лікувальної дії диклофенаку посідають його антиоксидантні та антирадикальні властивості можна припустити, що лікарські засоби з поліфункціональними ефектами кверцетин та вінборон посилюватимуть терапевтичний ефект цього НПЗЗ. Ймовірно, що спроможність вінборону й кверцетину модулювати активність диклофенаку є одним із механізмів захисної дії на слизову оболонку шлунка при диклофенак-індукованій гастропатії.

Таким чином, результати проведенного дослідження вказують на доцільність поєднання диклофенаку з препаратами, яким притаманні політропні фармакологічні властивості, а саме з кверцетином та вінбороном, оскільки останні спроможні модулювати антиоксидантні та антирадикальні ефекти даного НПЗЗ.

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ІМУНОТРОПНОЇ ДІЇ КОМПЛЕКСІВ ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ ЦИКЛОФОСФАМІД (ХЛОФІДЕН)

Шарикіна Н.І., Хавич О.О., Скульська Н.Я., Михайлюк Д.П., Романюк В.Л.

ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України»

У клінічній практиці широко використовується комплекс протипухлинних засобів „цисплатин + доксорубіцин + циклофосфамід”, розроблений на основі принципів доказової медицини, в якості медичної технології для лікування хворих на рак легенів.

В ДУ „Інститут фармакології та токсикології АМНУ” створений протипухлинний препарат хлофіден, який, як і циклофосфамід, належить до групи фосфорильованих хлоретиламінів.

Нашими дослідженнями було показано, що заміна в комплексі „цисплатин + доксорубіцин + циклофосфамід” останнього на хлофіден не призводить до зниження протипухлинної дії (епідермоїдна карцинома легенів Льюїс, 81,0 %, 83,0 % гальмування пухлинного росту). Комплекс з циклофосфамідом та хлофіденом мали однакові дозові режими. Разові дози одержані шляхом зворотної інтерполяції доз людини на інтактних щурів: цисплатин (3,0 мг/кг) + доксорубіцин (3,0 мг/кг) + циклофосфамід (30,0 мг/кг) та цисплатин (3,0 мг/кг) + доксорубіцин (3,0 мг/кг) + хлофіден (30,0 мг/кг).

Було показано, що заміна в комплексі „цисплатин + доксорубіцин + циклофосфамід” останнього препарату на хлофіден призводить до значного зменшення загальної токсичності, підвищення гематологічних показників, відсутності морфологічних змін.

Необхідною ланкою порівняння базового і нового комплексів протипухлинних засобів було вивчення їх імунотропної дії. Проведена оцінка стану імунної системи після одноразового введення зазначених комплексів, з інтервалом в 1 годину за 1 добу.

Показано, що введення комплексу з циклофосфамідом суттєво зменшувало загальну кількість лейкоцитів крові. Заміна циклофосфаміду на хлофіден призводила до підвищення цього показника на 20,0 %.

Маса тимусу відповідно комплексу з циклофосфамідом була в 7,5 рази менша, ніж у контрольних тварин. В комплексі, що містить хлофіден, цей показник був зменшений лише у 3 рази.

Не було суттєвого впливу обох комплексів на фактори уродженого імунітету (фагоцитарну та природну цитотоксичну активність клітин периферичної крові). Не спостерігалось значної зміни кількості фагоцитуючих клітин та їх активності. Не зменшувався вміст у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів. Обидва комплекси пригнічували процес антигенезу (в 3 рази в порівнянні з контролем).

У цілому, проведені порівняльні дослідження по визначенню імунодепресивного впливу комплексів препаратів показали, що обидва комплекси призводять до порушення складних кооперативних міжклітинних взаємодій, однак ця дія є більш щадною відносно комплексу «цисплатин + доксорубіцин + хлофіден».

ВПЛИВ ГЛІОКСИРЕНУ НА ДІУРЕЗ ЩУРІВ ЗА УМОВ БЛОКАДИ ПЕРИФЕРИЧНИХ РЕЦЕПТОРІВ ДОФАМІНУ

Шевцов І.І.

Національний фармацевтичний університет

Гліоксирен (етилловий ефір 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти) є новим потенційним діуретиком з такими цінними супутніми ефектами, як антиоксидантний, антигіпоксичний, протимікробний та антиексудативний. З метою вивчення механізмів дії гліоксирену ми дослідили його вплив на показники діурезу за умов пригнічення периферичних (ниркових) рецепторів дофаміну.

Матеріали та методи. Вплив гліоксирену на діурез в умовах блокади периферичних дофамінових рецепторів вивчали в експерименті з використанням домперидону (конкурентний антагоніст дофаміну периферичної дії). В експерименті використані 4 групи щурів по 10 тварин масою 190,0-200,0 г: 1 гр. - контрольна; 2 гр. - що отримувала гліоксирен; 3 гр. - що отримувала домперидон; 4 гр. - що отримувала гліоксирен та домперидон. Домперидон і гліоксирен вводили перорально дозами 40 мг/кг і 37,1 мг/кг відповідно в 1,5 мл води. Діуретичну активність визначали за методом Є.Б.Берхіна, удосконаленим авторами (інформаційний лист №131-2002). Концентрацію іонів натрію і калію в сечі визначали методом полуменевої фотометрії.

Результати та їх обговорення. У випадку застосування лише домперидону виділення з сечею води знижувалось активніше (у 1,78 рази; $p < 0,05$), ніж натрійурез (зменшувався у 1,64 рази; $p < 0,05$) та калійурез (знижувався у 1,49 рази; $p < 0,05$). Це дозволяє припустити, що антидіуретичний ефект домперидону зумовлений переважно зниженням ниркового кровообігу і клубочкової фільтрації, і меншою мірою – пригніченням натрійурезу, тобто субстанція діє протилежно дофаміну, який активує нирковий кровообіг і натрійурез. Використання окремо гліоксирену призвело до зростання діурезу у 3,26 рази ($p < 0,05$), збільшення екскреції іонів натрію у 3,47 рази ($p < 0,05$), зростання калійурезу у 2,85 рази ($p < 0,05$). Одночасне застосування гліоксирену та домперидону викликало збільшення діурезу у 2,57 рази ($p < 0,05$), зростання екскреції іонів натрію у 2,4 рази ($p < 0,05$). Результати свідчать, що за умови пригнічення дофамінових рецепторів діуретична активність гліоксирену значно знизилась. Так, у порівнянні з даними групи, яка отримувала лише гліоксирен, показники водного діурезу зменшились у 1,3 рази ($p < 0,05$), натрійурез знизився у 1,4 рази ($p < 0,05$), калійурез зменшився у 2,4 рази ($p < 0,05$).

На нашу думку, зростання діурезу, яке не супроводжується відповідним підвищенням натрійурезу та калійурезу і досягнуте без використання осмотично активних сполук, дозволяє припустити, що діуретичний ефект гліоксирену обумовлений більшою мірою покращенням ниркового кровообігу і зростанням гломерулярної ультрафільтрації, і меншою мірою – пригніченням реабсорбції іонів натрію. Саме такий вплив на нирки властивий ендогенній діуретичній речовині дофаміну. Враховуючи результати експерименту, а також літературні дані про спорідненість гліоксирену з екзогенними агоністами рецепторів дофаміну, можна вважати, що гліоксирен викликає ниркові ефекти, властиві дофаміну і пов'язані з активацією дофамінових рецепторів.

Висновок. Оскільки похідні індолу, до яких відноситься гліоксирен, належать до прямих агоністів рецепторів дофаміну, можна вважати, що гліоксирен є агоністом ниркових рецепторів дофаміну. Також з'ясовано, що гліоксирен при сумісному використанні з інгібіторами дофамінових рецепторів частково зберігає діуретичну активність.

ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДИФЕНІЛУ

Шнейдер Н.В.

Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України

Дифеніл знайшов широке розповсюдження у фармацевтичній хімії, як синтон для синтезу таких лікарських засобів, як лозартан, вальсартан які використовуються як блокатори рецепторів ангіотензину II НТ1-рецепторів, та флурбінофену – нестероїдного протизапального препарату.

Вивчення фармакокінетичних показників дифенілу, як основоположного фрагменту молекул зазначених препаратів допоможе чітко з'ясувати механізми всмоктування, розподілу та елімінації сполуки з організму експериментальних тварин.

Отже метою даної роботи було вивчення фармакокінетики дифенілу в організмі мишей.

Для проведення досліджень був використаний 4-³H-дифеніл. Фармакокінетичні дослідження були проведені на нелінійних мишах-самцях масою 20-25 г.

Для вивчення процесу розподілу дифенілу по органах та тканинах тваринам одноразово перорально вводили 4-³H-дифеніл у дозі 100 мг/кг (у твиновій емульсії). Через 0,25, 0,5; 1; 2; 4; 6, 8 год, тварин декапітували та відбирали зразки органів (печінка, нирки, селезінка, серцеві м'язи, жирова та м'язові тканини, легені, різні відділи кишечника та головний мозок) та визначали вміст радіоактивних продуктів у гомогенаті на рідинному сцинтиляційному лічильнику TRI-CARB 2700 TR (Canberra-Packard, USA).

При вивченні екскреції тваринам одноразово перорально була введена сполука у дозі 100 мг/кг. Щодобово відбирали зразки сечі та калу. Вміст в екскретах визначали після їх гідролітичного розщеплення мурашиною кислотою (1 см³) на рідинному сцинтиляційному фотометрі.

Визначення розподілу дифенілу в організмі мишей показало, що він досить швидко розподіляється у внутрішніх органах та тканинах. Висока його концентрація спостерігається у нирках протягом всього часу експерименту.

Виведення дифенілу є досить повільним процесом, на що вказує не тільки низьке значення загального кліренсу ($1,02 \pm 0,1$ та $1,84 \pm 0,18$ см³/год*кг для плазми крові та головного мозку відповідно), але й мала константа елімінації ($0,026 \pm 0,007$ та $0,012 \pm 0,005$ год⁻¹ відповідно), яка обумовлює високий середній час утримання MRT – від 38 до 84 годин.

Виходячи з отриманих даних можна говорити, що екскреція дифенілу та його метаболітів з організму мишей здійснюється переважно реальним шляхом.

ПОШУК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИСУДОМНИХ ЗАСОБІВ В РЯДУ ПОХІДНИХ 1-АРИЛ-5-МЕТИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛУ(1Н)

Штриголь С. Ю., Георгіянц В. А., Рибальченко Т. Л.
Національний фармацевтичний університет

Епілепсія є одним з самих серйозних, непрогнозованих та розповсюджених захворювань центральної нервової системи. У сучасному розумінні епілепсія являє собою хронічне поліетіологічне захворювання головного мозку, що виявляється повторними судомними, не-судомними чи психопатологічними пароксизмами в результаті надмірних нейронних розрядів та нерідко змінами особистості. Як відомо, протисудомну активність виявляють речовини, які мають здатність послаблювати процеси збудження чи посилювати процеси гальмування в центральній нервовій системі. Однак, ряд сполук виділяється своєю специфічністю та ефективністю при патологічних станах, які супроводжуються судомами (при інтоксикаціях, інфекційних захворюваннях, травмах ЦНС). Оскільки механізми дії переважно є рецепторними, структура хімічної речовини є дуже важливим фактором для прояву протисудомних властивостей. В залежності від хімічної будови та фармакологічних властивостей протисудомні засоби виявляють різну активність при різних формах епілепсії.

Метою нашої роботи є пошук потенційних протисудомних засобів в ряду похідних 1-арил-5-метил-1,2,3-триазолу(1Н), здійснення фармакологічного скринінгу синтезованих речовин на протисудомну активність, а також подальше встановлення закономірностей залежності «будова – активність» та дослідження їх фармакологічної активності.

Для оцінки впливу нових субстанцій на організм тварин було проведено фармакологічне дослідження на білих безпородних мишах-самцях масою близько 20 г. Експериментальний судомний синдром моделювали підшкірним введенням тіосемікарбазиду (ТСК) (25 мг/кг, що становить ЕД₉₇). Антагонізм з ТСК оцінювався за здатністю субстанцій попереджувати розвиток судом у мишей. Оцінка протисудомної дії проводилась за латентним періодом до першого судомного пароксизму, кількістю та тяжкістю судомних нападів, часом загибелі, летальністю. Інтенсивність судом оцінювали в балах. Як препарат порівняння використовували вальпроєву кислоту у вигляді сиропу «Депакін». Розчин «Депакіну» вводили через зонд у шлунок у дозах 150 мг/кг, 300 мг/кг та 400 мг/кг. Більшість сполук за фармакологічною активністю не поступається препарату порівняння, активною речовиною якого є вальпроєва кислота, що підвищує концентрацію ГАМК – гальмівного медіатора ЦНС. Структурно-фармакологічний аналіз результатів досліджень дозволяє зробити висновок, що серед похідних 1-*R*-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти знайдено біологічно активні речовини із значним рівнем антиконвульсивної дії.

Субстанції виявили неоднакові властивості щодо взаємодії з ТСК. Найбільш активними протисудомними агентами виявилися аніліди 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти. Для поглиблених фармакологічних досліджень рекомендовано: 3-хлор-4-метоксіанілід 1-(4'-метилфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти, 3-хлор-4-метоксіанілід 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти, 3-хлор-4-метиланілід 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти.

Отримані результати дозволяють прогнозувати наявність та величину протисудомної активності у синтетичних речовин – похідних 5-метил-1,2,3-триазол(1Н), що дозволяє використати біологічно активні речовини серед сполук цього ряду для подальшого цілеспрямованого пошуку.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 (АРІЛ-1) ТА ЛІПІНУ НА МОДЕЛІ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ

Щокіна К.Г., Белік Г.В.

Національний фармацевтичний університет

Відомо, що гіпертензія, ішемічна хвороба серця, тахіаритмії є поліетіологічними захворюваннями, але однією з важливих причин цих та інших кардіологічних захворювань є емоційний стрес. Сучасні лікарські засоби, які використовуються для лікування серцево-судинних захворювань, спричинених стресом, не завжди ефективні, не впливають на всі патогенетичні ланки захворювання, здебільшого мають низку серйозних побічних ефектів. Тому існує значна потреба в безпечних та ефективних препаратах, здатних впливати саме на стрес-індуковані серцево-судинні порушення. Проблема розробки та дослідження таких лікарських засобів є дуже актуальною.

Метою дослідження стало експериментальне вивчення впливу рекомбінантного антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1 та ліпіну на стан серцево-судинної системи експериментальних тварин в умовах моделі іммобілізаційного стресу. Досліджувані препарати вводили в профілактичному режимі: АРІЛ-1 - підшкірно в дозі 3 мг/кг, ліпін – внутрішньовенно в дозі 50 мг/кг.

Стан серцево-судинної системи щурів та кардіопротекторну дію препаратів оцінювали за вмістом лактатдегідрогенази (ЛДГ), глікогену в сироватці крові, рівнем ТБК-активних продуктів та відновленого глутатіону (ВГ) в гомогенаті міокарду піддослідних тварин. Функціональний стан серцевого м'язу оцінювали за показниками ЕКГ (ЧСС, амплітуда зубців R, P, T, інтервали PQ, QRS, QT, систолічний показник). Електрокардіограму реєстрували у II стандартному відведенні на електрокардіографі ЕКІТ-ОЗ М2 через 2 години після завершення дії стресорного фактора. Після цього щурів виводили з експерименту в умовах евтаназії, вилучали серце, брали кров та проводили біохімічні дослідження.

У групі тварин контрольної патології спостерігався розвиток тахіаритмії, що характеризувався підвищенням ЧСС, збільшенням інтервалів PQ, QRS та систолічного показнику, зниженням амплітуди зубців P та R. Гострий стрес також супроводжувався порушенням окислювального метаболізму. Введення АРІЛ-1 та ліпіну сприяло нормалізації основних електрокардіографічних показників у піддослідних тварин.

Застосування АРІЛ-1 та ліпіну привело також до поліпшення стану ендогенної АОС: рівень ВГ виріс в 1,6 рази під дією АРІЛ-1 та 1,9 рази під дією ліпіну. Вміст ТБК-активних продуктів під дією ліпіну знизився в 1,7 разу. Введення АРІЛ-1 також сприяло до зниження рівня ТБК-активних продуктів, але ці зміни були недостовірними. Під впливом АРІЛ-1 та ліпіну спостерігалось підвищення рівня глікогену в середньому на 15% та зниження активності ЛДГ в середньому на 20% порівняно з показниками в групі щурів контрольної патології.

Таким чином, на моделі іммобілізаційного стресу у щурів АРІЛ-1 та ліпін сприяють нормалізації показників ЕКГ, тобто проявляють кардіопротекторну дію. За вираженістю дії на даній моделі АРІЛ-1 переважає ліпін, що можна пояснити стреспротекторними властивостями препарату, визначеними у попередніх дослідженнях. За антиоксидантною дією АРІЛ-1 декілька поступається ліпіну, який є потужним антиоксидантом. Обидва препарати однаковою мірою сприяють відновленню процесів енергоутворення та стабілізації стану вуглеводного обміну в міокарді в умовах іммобілізаційного стресу.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ДІЇ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТУ РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1

Щокіна К.Г., Штриголь С.Ю., Столетов Ю.В.

Національний фармацевтичний університет

Згідно сучасних уявлень гіперліпідемія та атеросклероз є поліетіологічними захворюваннями, основу яких складають два взаємопов'язаних процеси: порушення метаболізму ліпідів та запалення судинної стінки. Запальний процес відіграє провідну роль на всіх етапах атерогенеза. Інтерлейкін-1 (ІЛ-1) належить до групи прозапальних цитокінів, є індуктором запалення та відіграє важливу регуляторну роль на всіх стадіях запального процесу.

Метою дослідження стало експериментальне вивчення впливу рекомбінантного антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) на перебіг гіперліпідемії у щурів. Модельна патологія відтворювалась внутрішньошлунковим введенням холестерину в дозі 0,3 мг/кг та 5000 МЕ вітаміну D з кормом протягом 3-х тижнів.

Препаратом порівняння був обраний корвитин, який є потужним ангіопротектором, антиоксидантом та широко застосовується в комплексній терапії атеросклерозу. Досліджувані препарати вводили протягом 3-х тижнів в лікувально-профілактичному режимі: АРІЛ-1 - підшкірно у вигляді ін'єкційного розчину у дозі 3 мг/кг, препарат порівняння корвитин - внутрішньом'язово у дозі 5 мг/кг. Протягом дослідження тварин зважували кожні 7 діб, щоб визначити динаміку зміни ваги.

Із закінченням терміну дослідження тварин виводили з експерименту в умовах евтаназії, вилучали серце, печінку та брали кров на аналіз. Вплив препаратів на перебіг гіперліпідемії оцінювали за наступними показниками: маса тіла щурів, масові коефіцієнти серця (МКС) та печінки (МКП), рівень загальних ліпідів (ЗЛ), холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), вміст ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) та високої (ЛНВЩ) щільності в сироватці крові, рівень аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ) в гомогенаті печінки піддослідних тварин. Ступінь антиоксидантної активності та перекисного окислення ліпідів оцінювали за вмістом ТБК-реагентів (ТБК-Р), стан антиоксидантної системи тварин – за рівнем відновленого глутатіону (ВГ) в сироватці крові.

Застосування АРІЛ-1 достовірно гальмувало зростання маси тіла піддослідних тварин, а також сприяло зниженню МКС в 1,4, МКП – в 1,3 раза порівняно з групою контрольної патології. Під впливом АРІЛ-1 вміст ЗЛ знизився в 1,2 раза, ЛПНЩ та ХС – в 1,8 раза, ТГ – в 1,3 раза. Ці показники достовірно не відрізнялись від аналогічних показників інтактних тварин. Рівень ЛПВЩ збільшився в 2,9 раза, що перевищує навіть показник інтактних тварин в 1,6 раза. Введення корвитину також сприяло нормалізації показників ліпідного обміну, але за виключенням ЛПВЩ ці зміни були недостовірними. Введення АРІЛ-1 сприяло нормалізації рівня ТБК-Р в крові піддослідних тварин до рівня показника в групі інтактних щурів, та покращувало стан АОС, про що свідчить збільшення рівня ВГ в середньому в 1,3 раза.

Таким чином, на моделі гіперліпідемії АРІЛ-1 гальмував збільшення маси експериментальних тварин, сприяв нормалізації всіх показників ліпідного обміну та знижував судинні запальні процеси. За антиоксидантною активністю на даній моделі АРІЛ-1 перевершував дію класичного антиоксиданта корвитину.

Можна стверджувати, що АРІЛ-1 виявив достовірну гіполіпідемічну дію, за якою переважав препарат порівняння. Наявність у АРІЛ-1 протизапальних, антиоксидантних та гіполіпідемічних властивостей є дуже цінним для обґрунтування його застосування при атеросклерозі та дисліпідеміях.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ СКЛАДНОЇ СУБСТАНЦІЇ – «ФАМОБРОК»

Щукіна Н.М., Гладченко О.М., Владимірова І.М
Національний фармацевтичний університет

Виразкова хвороба шлунку - захворювання, яке характеризується виникненням виразкового дефекту в слизовій оболонці шлунку і/або дванадцятипалої кишки, в основі якого лежить запальний процес, зумовлений зниженням її захисних властивостей, і/або підвищенням агресивності шлункового вмісту, у зв'язку з персистенцією гелікобактерної інфекції, а також впливом багатьох інших внутрішніх і зовнішніх факторів.

Фармакологічне регулювання запального процесу, лежачого в основі виникнення виразкового дефекту, належить до найбільш важливих та складних проблем сучасної медицини. Розширення малого арсеналу противиразкових препаратів рослинного походження, що мають протизапальну, антимікробну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу, та судиннозміцнюючу дію, є перспективним, та робить розробку вітчизняних лікарських засобів актуальним.

Об'єктом нашого дослідження була складна субстанція з умовною назвою «Фамоброк», що являє собою комплекс фамотидину та сухого екстракту (1:5 спиртового) з надземної частини капусти брокколі.

Противиразкову активність складної субстанції вивчали на моделі гострих стресових шлунково-кишкових виразок. При подразненні різних відділів центральної та периферичної нервової системи розвиваються системні поразки травного тракту з виразками. У результаті стресу слизова оболонка стає доступна впливу травних ферментів і соляної кислоти, внаслідок чого на ній утворюються ерозії з наступним некрозом і некробіозом епітеліальних клітин.

Вивчення противиразкової дії фамоброка проводили в порівнянні з плантаглюцидом - рослинним препаратом вітчизняного виробництва з листя подорожника. Дослідження проводили на білих безпородних щурах з масою 175-200 г. Утворення виразок викликали іммобілізацією в розпластаному стані на верстаті.

За 1 годину до іммобілізації тварини одержували складну субстанцію в дозі 30 мг/кг і плантаглюцид у дозі 500 мг/кг. Через добу тварин декапітували та підраховували кількість виразок, відсоток тварин з виразками та виразковий індекс. Виразковий індекс визначали за формулою Буркацької О.М., Вейер В.Ф. і Дегтярьової І.І.(1995).

У ході експерименту встановлено, що фамоброк на моделі гострих стресових шлунково-кишкових виразок проявив виражену противиразкову активність.

Під впливом фамоброка кількість виразок у шлунку дослідних тварин суттєво зменшувалась (в 7,5 рази) у порівнянні з контролем, а після введення плантаглюциду ураження слизової оболонки шлунку зменшувалось у 5 разів.

Складна субстанція при внутрішньошлунковому введенні щурам в дозі 30 мг/кг, проявила виражений противиразковий ефект на моделі стресової виразки, в порівнянні з контрольною групою, а також в порівнянні з плантаглюцидом - рослинним препаратом вітчизняного виробництва з листя подорожника.

Таким чином, фамоброк, на даній моделі стресової виразки, проявляє виражену противиразкову дію, перевищуючи в 1,5 рази препарат порівняння (плантаглюцид).

ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ КАПУСТИ БРОККОЛІ

Щукіна Н.М., Гладченко О.М., Малоштан Л.М., Владимірова І.М
Національний фармацевтичний університет

Метою проведених експериментів було дослідження сухого екстракту з надземної частини капусти брокколі, як противиразкового засобу, на моделях експериментальних виразок у щурів, та вивчення впливу екстракту на моторну функцію шлунково кишкового тракту (ШКТ). Такий підхід дозволяє оцінити вплив екстракту на основні функції шлунка, які пов'язані між собою.

Першим етапом наших досліджень було вивчення противиразкової активності сухого екстракту з надземної частини капусти брокколі на моделі гострого виразкового ураження шлунка – спирто-преднізолонової виразці у щурів.

Наступним етапом було вивчення впливу екстракту з надземної частини капусти брокколі на моторно-евакуаторну функцію ШКТ. Як препарат порівняння на обох моделях був використаний відомий противиразковий препарат рослинного походження - «Альтан».

Встановлено, що введення спирто-преднізолонової суміші тваринам - призводило до погіршення загального стану тварин.

Після розтину щурів та огляду шлунків у групі контрольної патології, у всіх тварин спостерігались: вздуття, блідність та набряк слизової оболонки шлунку, порушення зморшок, чисельні дрібні крововиливи, виразкові дефекти слизової оболонки.

Введення досліджуємого екстракту призвело до покращення стану тварин. При макроскопічному розгляді шлунків щурів цієї групи спостерігались: відсутність здуття, складчастість та колір слизової оболонки шлунка майже не відрізнялись від таких у групі інтактних тварин.

Однак, все ж таки, спостерігались крапкові крововиделення та виразкові дефекти, але вони не були великими та глибокими. У результаті експерименту встановлено, що на моделі спирто-преднізолонової виразки екстракт з надземної частини капусти брокколі проявив противиразкову активність, яка дорівнює 89%, при середній площі виразок $1,28 \pm 0,32$ та виразковому індексі 0,64.

Противиразкова активність препарату порівняння на цій моделі 86%, при середній площі виразок $0,95 \pm 0,27$ та виразковому індексу 0,49. На моделі аспіринової виразки екстракт з надземної частини капусти брокколі також проявив значний ефект (84%), який був на рівні противиразкової дії препарату порівняння (85%).

Вивчення впливу екстракту з надземної частини капусти брокколі на моторно-евакуаторну функцію ШКТ показало спроможність засобу вірогідно знижувати рухову активність кишечника білих мишей.

Отримані результати, свідчать про спазмолітичні властивості досліджуємого екстракту, обумовлені вірогідно вираженими протизапальними властивостями екстракту з надземної частини капусти брокколі, а також прямим міотропним, спазмолітичним ефектом рослинних поліфенолів, що містяться в екстракту з надземної частини капусти брокколі.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ РОСЛИНИХ СБОРІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ НА ЇЇ РУХОВУ АКТИВНІСТЬ

Яковлєва Л.В., Геруш О.В., Спіридонов С.В.
Національний фармацевтичний університет

Хронічні захворювання ШКТ займають одне з перших місць в патології як у дорослих, так і у дітей. Незважаючи на успіхи в діагностиці захворювань органів травлення, 15-20% дорослого населення мають гостру та хронічну ШКТ.

При лікуванні захворювань ШКТ значну роль відіграють препарати рослинного походження. Тому особливу актуальність набувають пошук, вивчення та створення нових високоефективних рослинних лікарських препаратів, які призначені для профілактики та лікування захворювань ШКТ.

Об'єктом досліджень послужили рослинні збори ШКТ-1, ШКТ-2 та з висівками пшеничними призначені для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, що запропоновані вченими НФаУ. Склад ШКТ-1: цмин піщаний (суцвіття), кукурудзяні приймочки, хвощ польовий (трава), спориш звичайний (трава), каштан кінський (насіння), солодка гола (корінь), висівки пшеничні. Склад ШКТ-2: нагідки (квітки), солодка гола (корінь), кропива дводомна (листя), валеріана лікарська (кореневища з коренями), шипшина корична (плоди), ромашка лікарська (квітки), каштан кінський (насіння), висівки пшеничні.

Метою дослідження стало дослідження впливу на рухову активність ШКТ висівок пшеничних, зборів ШКТ-1 та ШКТ-2 з висівками пшеничним та без них..

Дослідження впливу на рухову активність ШКТ проводили на безпорідних білих мишах вагою тіла 20-20,5 г. Тварини були поділені на 6 груп по 6 голів у кожній. Тварини, що одержували: 1 група (контроль) - суспензію активованого вугілля; 2 група - ШКТ-1 без висівок в дозі 120 мг/кг; 3 група ШКТ- 2 - без висівок в дозі 120 мг/кг; 4 група - ШКТ-1 з висівками в дозі 900 мг/кг; 5 група - ШКТ- 2 з висівками в дозі 900 мг/кг; 6 група - висівки в дозі 800 мг/кг.

Тварин протягом 24 годин витримували на голодній дієті без обмеження прийому води. Через 1 годину після введення зразків тваринам внутрішньошлунково вводили по 0,3 мл контрастної маси (10% суспензія активованого вугілля в 1 % крохмальному клейстері). Через 40 хв. тварин виводили з експерименту дислокацією шийних хребців. У мишей проводили вимір у сантиметрах абсолютної довжини кишечника і шляху, пройденого контрастною масою по кишечнику. Як інтегральний показник, що характеризує силу перистальтики ШКТ, використовували % довжини кишечника, пройдений контрастною масою стосовно абсолютної довжини останнього.

Встановлено, що % довжини кишечника дорівнював: в контрольній групі тварин – 69,8%; під впливом ШКТ-1 без висівок 27,7%; ШКТ-2 без висівок 55,5%; ШКТ-1 з висівками 65,7%; ШКТ-2 без висівок 62,71%; висівок 68,3%. Отже ШКТ-1 та ШКТ-2 з висівками та висівки не впливають на перистальтику кишечника. У той час як рослинні збори ШКТ-1 та ШКТ-2 без висівок вірогідно знижували рухову активність (перистальтику) кишечника в 2,5 та 1,3 разу відповідно у порівнянні з показником контрольної групи.

Таким чином, одержані результати дають змогу зробити висновок про те, що висівки пшеничні у складі досліджених рослинних зборів ШКТ- 1 та ШКТ-2 для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту підсилюють рухову активність кишечника. Збори ШКТ-1 та ШКТ-2 без висівок можна рекомендувати при патології ШКТ, що супроводжуються проносами.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СУБСТАНЦІЇ ЕЛГАЦИНУ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ У ЩУРІВ ПРИ СТАРІННІ

Яковлєва Л.В., Гладкова Л.В., Коваль О.О., Юдкевич Т.К.

Національний фармацевтичний університет

Клімактеричний період у цілому можна розглядати як період складної вікової перебудови, в першу чергу, нейрогуморальної регуляції пов'язаної із вгасанням репродуктивної функції. Клімактеричний період (КП) виникає як у жінок, так і у чоловіків, але у чоловіків він настає пізніше і розвивається більш повільно.

У зв'язку з вищенаведеним, пошук нових засобів, що допомагають максимально повно адаптувати пацієнтів до наступаючих змін в організмі та знизити ризик розвитку захворювань, пов'язаних з віком є актуальним.

Об'єктом досліджень була обрана субстанція елгацину, синтезована вченими НФаУ, яка сьогодні впроваджується у промислове виробництво БХФЗ ЗАТ НВЦ. За хімічною структурою елгацин є комплексом гідролізованих дубильних речовин – елаготанінів.

Метою даної роботи стало дослідження динаміки вікових змін репродуктивної функції щурів обох статей і визначення, характеру впливу елгацину на функціональні показники репродуктивної системи здорових тварин передстаречого та старечого віку.

У дослідженні використовували щурів самців і самиць віком 6- і 12 місяців. Шури 6-місячного віку склали групи інтактного контролю репродуктивного віку. Тварин 12-місячного віку поділили на підгрупи вікового інтактного контролю і дослідних тварин, яким у віці 12-ти, 15-ти 18-ти місяців проводили повторні курси введення елгацину у дозі 1 мг/кг протягом 1 місяця. Після завершення курсу введення елгацину проводили оцінку функціональної активності репродуктивної системи тварин. Таким чином на момент тестування вік дослідних тварин склав 13-ть, 16-ть та 19-ть місяців. Одразу після закінчення введення елгацину щурів обох статей спарювали з інтактними тваринами репродуктивного віку: самицями та самцями.

Стан репродуктивної системи самців оцінювали за показниками: фертильності – % самців, що запліднили самиць, від загальної кількості самців, що спарювалися; плодючості – % запліднених самиць у групі, які завагітніли від дослідних самців. Для самиць підраховували: 1) індекс плодючості – % запліднених самиць від загальної кількості, що спарювалися з самцями; 2) індекс вагітності – % вагітних самиць від кількості самиць, що були запліднені самцями.

Протягом експерименту проводили спостереження за розвитком вагітності у самиць та їх поведінкою під час та після пологів. Визначали строк вагітності, розмір приплоду (кількість щурят) та порушення поведінки. Оцінкою фізичного розвитку новонароджених щурят проводили за масою тіла, строком відлипання вух, відкриттям очей, прорізанням зубів, появою вовняного покриву. Термін спостереження склав 30 днів (період лактації).

Проведені дослідження показали, що індекси плодючості та вагітності 6-місячних самиць щурів відповідає фізіологічним нормам та дорівнює 100%. У контрольних самиць 13-місячного віку індекс плодючості знижувався до 75%, також знижувався індекс вагітності до 63%. Крім того у 40% самиць, що завагітніли, спостерігали випадки канібалізму та відмовлення від нащадків. Проте показники кількості щурят у приплоді та показники фізичного розвитку були на рівні показників щурят, народжених від самиць репродуктивного віку.

Введення елгацину сприяло збереженню активності репродуктивної системи 13-місячних тварин: індекс плодючості не відрізнявся від такого в групі інтактного контролю

репродуктивного віку та дорівнював 75%. Кількість щурят у приплодах та їх фізичний розвиток не відрізнялись від такої у групі самиць репродуктивного віку.

У самиць 16-місячного віку індекс плодючості дорівнював 75%, але індекс вагітності склав 0%. Одержані результати відповідають фізіологічним нормам. Відомо, що менопауза у самиць щурів настає у віці 15-18 місяців (в середньому 450 днів)].

Введення елгацину тваринам у віці 15-16 місяців чинило позитивний вплив: індекс плодючості дорівнював значень тварин репродуктивного віку, але вагітність не розвивалася. Отримані дані вказують на деякий стимулюючий ефект елгацину на статеву поведінку тварин.

Індекс плодючості 19-місячних самиць щурів дорівнював всього 0% проти 100% у самиць репродуктивного віку, індекс вагітності також склав 0%.

Ведення елгацину сприяло збереженню статевої поведінки тварин, на що вказує індекс плодючості – 50%, але на здатність вагітніти засіб не впливав – індекс вагітності склав 0%.

Індекси фертильності та плодючості інтактних 6-місячних самців дорівнювали 100%. 19-місячних тварин - 63%. Крім того, у приплодах самиць, яких спарювали з дослідними самцями, реєстрували вірогідне зменшення кількості щурят у приплоді.

Введення елгацину підвищувало здатність до запліднення. Індекс плодючості та фертильність щурів самців: дорівнювали 87,5%. Всі запліднені інтактні самиці завагітніли та вносили нащадків. Показники фізичного розвитку щурят, маса тіла відповідали значенням, щурят, народжених від інтактних самців репродуктивного віку. Слід зазначити, що під впливом елгацину кількість щурят у приплоді зберігалась на рівні тварин репродуктивного віку.

У групі 16-місячних тварин спостерігали подальше зниження активності репродуктивної системи, що характеризувалося зниженням індексів фертильності та плодючості у 3 і 4 рази у порівнянні з тваринами репродуктивного віку (100%). Кількість щурят в приплодах, які народилися від 16-місячних контрольних тварин, була статистично нижчою у порівнянні з показниками самців репродуктивного віку, хоча показники фізичного розвитку щурят, які народилися від 16-місячних контрольних тварин, не відрізнялись від показників щурят, яких отримали від самців репродуктивного віку. Введення елгацину чинило певну стимулюючу дію на статеву поведінку щурів 16-місячного віку.

Фертильність самців дорівнювала 62%. Крім того у самців підвищувалась здатність до запліднення, на що вказує збільшення індексу плодючості майже у 3 рази. Крім цього, позитивний вплив елгацину характеризувався й відновленням кількості щурят у приплоді до рівня інтактних тварин репродуктивного віку. У самців 19-місячного віку встановлено зниження індексів фертильності та плодючості майже у 2 рази у порівнянні з показниками щурів репродуктивного віку (100%). При спарюванні тварин цієї групи з інтактними самицями також реєстрували достовірне зниження кількості щурят у приплоді, які за фізичним розвитком не відрізнялися від таких, що народжені від 6-місячних самців.

Курс елгацину сприяв збереженню статевої активності і здатності до запліднення, хоча і в дещо нижчому ступені: індекси фертильності та плодючості у дослідній групі перевищували показники інтактного вікового контролю на 12%. Слід зазначити, що введення елгацину сприяло не тільки відновленню статевої поведінки тварин, а і приводило до підвищення кількості щурят у приплоді, народжених від дослідних самців, що відповідала показникам репродуктивного контролю.

Отже, введення елгацину сприяло відновленню репродуктивної функції щурів обох статей різного віку.

КОРЕКЦІЯ ЕЛГАЦИНОМ ВІКОВИХ ЗМІН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

Яковлєва Л.В., Кошова О.Ю., Коваль О.О.
Національний фармацевтичний університет, ЦНДЛ

На сьогодні для України проблема постаріння населення є надзвичайно актуальною, оскільки відбувається драматичне зменшення тривалості життя населення. Захворювання літніх людей супроводжуються хронічним характером множинних патологій, ускладненнями основного процесу та тривалим періодом одужання. Тому, люди похилого віку більше, ніж інші, потребують медичної і соціальної допомоги. Одним з напрямків вирішення проблеми є розробка геропротекторів для уповільнення патологічних змін у людей похилого віку. У ЦНДЛ НФаУ проводиться дослідження геропротекторних властивостей нового засобу антиоксидантної дії таблеток елгацину на основі елаготанінів з шишок вільхи сірої та клейкої. Метою роботи стало визначення можливості корекції елгацином вікових змін вуглеводного обміну щурів. Досліди проводили на білих нелінійних тваринах віком 6, 12, 18 та 24 місяці. Елгацин вводили внутрішньошлунково 1 раз на день у дозі 1 мг/кг протягом 1 місяця. Контрольним тваринам вводили воду. Визначали рівень базальної глікемії, толерантність до глюкози (за результатами внутрішньоочеревинного тесту, ВЧТТГ). За допомогою короткого інсулінового тесту оцінювали чутливість периферичних тканин щурів до дії інсуліну. Під час проведення ВЧТТГ розраховували площину під глікемічними кривими (AUC). У сироватці крові і печінці визначали рівень пірвіноградної кислоти (ПВК), у печінці – глікогену. Як показало дослідження, з віком базальна глікемія у щурів суттєво не змінюється. Проте, проведення функціональних тестів виявило суттєві зміни вуглеводного обміну інтактних тварин. Починаючи з 8-місячного віку у щурів поступово погіршується толерантність до глюкози: показник AUC у порівнянні зі значеннями 6-місячних щурів у 14- та 27-місячних тварин збільшився в 1,6 і 1,85 разу відповідно. Одночасно з цим при постарінні у інтактних тварин фіксували підвищення коефіцієнту чутливості до інсуліну, яке набуває достовірного характеру також у віці 14 та 27 місяців, причому найбільші значення зафіксовані у групі 27-місячних тварин. Цей факт є непрямим свідченням розвитку компенсаторної гіперінсулінемії в умовах погіршення чутливості до глюкози периферичних тканин внаслідок послаблення регуляторного взаємозв'язку між гормоном та глюкозою та направленим на підтримку нормального базального рівня глюкози. Елгацин уповільнював вікові зміни вуглеводного обміну щурів. Значення AUC у порівнянні зі значеннями інтактного контролю відповідного віку були достовірно меншими. Динаміка змін чутливості до інсуліну під впливом елгацину була аналогічною динаміці інтактних тварин відповідного віку. Проте, збільшення чутливості до інсуліну було більш виразним, що пояснює більш низькі значення показників AUC у 27-місячних щурів. При визначенні рівня ПВК у сироватці та печінці тварин встановлено, що елгацин суттєво не впливав на розподілення цього показника – як у контрольних, так і дослідних групах тварин, зміни його були однонаправленими, однаковими за виразністю та мали тенденцію до зниження. Дослідження вмісту глікогену у печінці контрольних тварин показало, що зміни цього показника не пов'язані з віком і залишаються у межах фізіологічної норми. Під впливом елгацину відмічено достовірне накопичення глікогену у печінці 8-ми- і 9-місячних щурів, поступове збільшення його запасів у віці 14-15 місяців і відсутність змін – у 25-27-місячних тварин. Таким чином, отримані дані свідчать про гальмівні властивості елгацину щодо розвитку вікових змін вуглеводного обміну, що обумовлює перспективність подальших досліджень геропротекторних властивостей засобу.

ВПЛИВ НОВОГО АДАПТОГЕНУ ПОЛЛЕНТАРУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТИМУСА У ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ

Яковлєва Л.В., Міщенко О.Я., Лар'яновська Ю.Б.
Національний фармацевтичний університет, ЦНДЛ

Різні види стресу та перевантаження є одними з провідних причин розвитку астенії, неврозів, хронічного стомлення, серцево-судинних хвороб, виразок шлунково-кишкового тракту, порушень мозкового кровообігу, а також зниження імунітету, що в свою чергу призводить до підвищення вразливості організму людини до інфекційних хвороб. У цих умовах зростає доцільність використання фармакологічних засобів адаптогенної дії, які виявляють стреспротективні властивості, запобігають розвитку ушкоджень органів і систем організму, спричинених посиленням катаболічних процесів та підвищують активність імунної системи з метою підтримки опірності організму.

Відомо, що стрес спричиняє розвиток інволюційних процесів у тимусі, функціональний стан якого визначає активність імунної системи організму. Метою даного дослідження було визначення впливу нового адаптогенного засобу, капсул «Поллентар», створеного на кафедрі аптечної технології ліків НФаУ під керівництвом проф. Тихонова О.І. з БАР обніжжя бджолиного і бурштинової кислоти, на стан тимуса у щурів за умов хронічного стресу (щоденної тригодинної іммобілізації щурів протягом 18 діб).

Встановлено, що після вісімнадцяти сеансів іммобілізаційного стресу у тимусі переважної більшості щурів виникають реактивні зміни значного ступеня вираженості: третьої-четвертої фази акцидентальної трансформації (інволюції). Часточки органа були зменшені за розміром, визначена виражена інверсія шарів, стиралось відмежовування кіркової речовини від мозкового шару.

Субкортикальні зони та іноді і сама часточка місцями були практично позбавлені лімфоцитів, міжчасточкові прошарки виражено поширені, помічена міграція лімфоцитів з часточок у оточуючу тканину. Ретикулоепітелій проліферував. Частина артеріол тимуса була у стані спазму. Отже, за умов хронічного іммобілізаційного стресу у щурів відмічали ознаки імуносупресивних змін: виражене гальмування лімфопоезу у тимусі (третья-четверта фаза акцидентальної трансформації).

На тлі вісімнадцятиразової іммобілізації поллентар гальмував у більшості щурів прояви реактивних морфологічних змін у тимусі. Часточки залозистої тканини були достатні за розміром, межа між корою та медулою була чіткою, щільність розташування лімфоцитів – велика. Залишалася картина «зоряного неба». Ретикулоепітелій проліферував, утворюючи тяжі. Артеріоли були неспазмовані.

У незначній кількості тварин спостерігали зменшення розміру часточок, інверсію шарів, збільшення сполучнотканинних прошарків, у поодиноких випадках – осередки збіднення лімфоцитами. У мозковому шарі ретикулоепітелій проліферував. Подібний стан тимуса відповідав акцидентальній трансформації переважно другої фази.

Отже, поллентар за умов хронічного іммобілізаційного стресу у щурів знижував ознаки гальмування лімфопоезу. Акцидентальна трансформація тимуса у тварин, що одержували поллентар, не перевищувала першої-другої фази. Після введення поллентару вираженіше, ніж у тварин з групи контрольної патології, підсилювалася проліферація ретикулоепітелію, що свідчить про посилення вироблення тимусних гормонів, які стимулюють лімфопоез у корі тимуса. Очевидно, поллентар за умов експериментального хронічного стресу у щурів сприяв підвищенню продукції стимуляторів імуногенезу.

ВПЛИВ ОРИГІНАЛЬНОГО ДИТЯЧОГО СИРОПУ НА ПЕРЕБІГ ПАТОЛОГІЇ У МИШЕЙ З ІМУНОДЕФІЦИТОМ

Яковлева Л.В., Немятих О.Д., Кошова О.Ю.
Національний фармацевтичний університет, ЦНДЛ,
Луганський державний медичний університет

Розвиток цивілізації та науково-технічного прогресу, погіршення екологічної ситуації, зростання числа стресових ситуацій та факторів, що чинять патогенний вплив на імунітет, визначають проблему фармакологічної корекції імунологічної реактивності організму, що росте, як одну з важливих і актуальних для сучасної медицини та фармації.

В площині окресленої проблеми особливий інтерес представляють препарати рослинного походження, в першу чергу, на основі рослин з роду *Echinacea*, що вигідно відрізняються від синтетичних аналогів біологічною спорідненістю до тканин організму, м'якою дією та низькою токсичністю. Проведеними раніше дослідженнями встановлений оптимальний склад та розроблена технологія дитячого сиропу на основі рідких екстрактів ехінацеї пурпурової, горобини звичайної та шипшини собачої.

Метою роботи було вивчити імуотропні властивості оригінального препарату за умов імунодефіциту, викликаного гідрокортизоном ацетату (ГК).

Дослідження проводили на статевозрілих нелінійних мишах самицях масою 16,5-22,0 г. Імунодефіцит моделювали внутрішньоочеревинним однократним введенням ГК у дозі 250 мг/кг. Тварини були розподілені на 5 груп: інтактна, контрольна (ГК); референтна (ГК +настойка ехінацеї, 1,0 мл/кг), дослідні (ГК+оригінальний сироп, 1,0 і 1,5 мл/кг). Досліджувані засоби вводили внутрішньошлунково за 5 діб до відтворення імунодефіциту та протягом всього періоду експерименту до дня визначення показників імунної відповіді. Імунізацію тварин еритроцитами барана (0,2 мл/20 г внутрішньоочеревинно, одноразово) здійснювали через добу після введення ГК. Для оцінки ступеня імунодефіциту у тварин та верифікації ефективності сиропу на 5-ду добу після імунізації у сироватці крові визначали титри гемаглютининів (ГА) та масові коефіцієнти (МК) органів імуногенезу (тимуса і селезінки).

Отримані дані свідчать, що введення ГК мишам реалізується різким (в 4 рази) зниженням титрів ГА у сироватці крові та супроводжується чіткою тенденцією до зниження приросту маси тіла, МК селезінки (на 20%) і достовірним (майже у 2 рази) зниженням МК тимусу, що свідчить про розвиток імунодефіциту у тварин з групи контрольної патології.

Встановлено, що профілактичне введення сиропу проявляється відновленням імунореактивності у тварин, в першу чергу, антитілогенезу, коли рівні титрів ГА практично не відрізняються від аналогічного показника у інтактних тварин ($p > 0,05$). Варто зазначити, що на фоні застосування досліджуваного засобу реєструвалась виражена тенденція до нормалізації МК селезінки та тимусу, а про покращення фізіологічного стану тварин на фоні застосування препарату свідчив приріст маси тіла, що перевищував подібний в контролі в 3-5 разів та знаходився на рівні приросту в інтактній групі. При цьому слід підкреслити, що імунокорегуюча дія референтного препарату реалізувалась на тлі достовірного зниження МК тимусу та селезінки порівняно з інтактною серією на 40 та 50%, відповідно, що можна ідентифікувати як виснаження організму тварин.

Таким чином, результати проведених досліджень дозволяють дійти висновку про виражену м'яку та більш фізіологічну імунокорегуючу дію досліджуваного засобу порівняно з референтним, що підкреслює доцільність та обґрунтовує перспективність подальших досліджень з метою створення лікарського препарату для корекції імунного статусу у дітей.

АНАЛЬГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ

Яковлєва Л.В., Чорна Н.С.

Національний фармацевтичний університет, ЦНДЛ

В останні роки в Україні невпинно зростає захворюваність на ниркові патології. Формування хронічних нефропатій любого генезу зводиться до механізму розвитку хронічного запального процесу в нирках і можливості фармакологічної корекції з метою усунення запалення. Похідні арахідонової кислоти, широко відомі як медіатори запалення, відіграють важливу роль як в реалізації адаптаційних реакцій в нирках, так і в патогенезі розвитку нефропатій, індукованих екстрауренальними факторами.

Препарати з протизапальною дією, впливаючи на запальні процеси, сприяють проявленню периферичного компоненту анальгетичної дії, спрямованому в основному на периферичні механізми формування болю і пов'язаного з пригніченням в різній мірі синтезу простагландинів, лейкотриєнів, біогенних амінів та кінінів.

З літературних джерел відомо про анальгетичну і протизапальну активність біофлавоноїдів, отриманих з різноманітної рослинної сировини. Крім того флавоноїди мають діуретичну, салуретичну, гіпоазотемічну і капілярозміцнюючу активність, що засвідчує доцільність їх використання у комплексному лікуванні ниркових патологій.

Об'єктом нашого дослідження був густий екстракт з листя берези бородавчастої зі значним вмістом флавоноїдів, розроблений в НФаУ під керівництвом професора В.С. Кисличенко як засіб для лікування патологічних станів нирок. У попередніх дослідженнях протизапальних властивостей густого екстракту з листя берези виявлено його антиальтеративну і антиексудативну активність на моделях карагенінового і зимозанового набряків. Пригнічення альтеративних і ексудативних процесів свідчить про вплив дослідної речовини на синтез медіаторів запалення.

Метою даної роботи стало вивчення периферичної анальгетичної дії густого екстракту з листя берези бородавчастої на моделі „оцтовокислих корчів” у мишей.

У досліді використовували білих безпородних мишей самців в кількості 32 голови масою 19-19,5 г по 8 тварин в групі. „Корчі „ – судомні скорочення очеревинних м'язів, що супроводжуються витягуванням задніх кінцівок і прогинанням спини, викликали 0,67 % розчинном оцтової кислоти, яку вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини.

Препаратами порівняння були обрані драже „Канефрон” – аналог дослідного препарату за фармакологічною дією, і таблетки „Ортофен-Здоров'я” – протизапальний засіб, який потужно пригнічує циклооксигеназу. Дослідну речовину в дозі 10 мг/кг, драже „Канефрон” в дозі 27 мг/кг і таблетки „Ортофен-Здоров'я” в дозі 8 мг/кг вводили внутрішньошлунково за 1 годину до введення альгогену. Після введення оцтової кислоти за тваринами спостерігали протягом 20 хвилин і враховували кількість „корчів”. Густий екстракт з листя берези вірогідно знижував кількість „корчів” на 42%, препарати порівняння драже „Канефрон” – на 44% і таблетки „Ортофен-Здоров'я” – на 82 %.

У результаті проведених досліджень виявлено, що густий екстракт з листя берези бородавчастої при одноразовому введенні мишам проявляє анальгетичну активність на рівні препарату порівняння драже „Канефрон” і поступається таблеткам „Ортофен-Здоров'я”, що вказує на помірне пригнічення синтезу медіаторів запалення під впливом рослинних препаратів у порівнянні з класичним протизапальним препаратом.

ДОКЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ПРЕПАРАТУ «АЛЬТАБОР, ГЕЛЬ 3%»

Яковлева Л.В., Шаламай А.С., Ковальова Є.О., Гращенкова С.А., Леницька О.Б.
Національний фармацевтичний університет, ЦНДЛ

Все більше привертає до себе особливу увагу проблема рецидивуючого простого герпесу, яка дуже поширена у дерматологічній та венерологічній практиці. За висновками експертів ВООЗ, простий герпес є однією з найбільш розповсюджених неконтрольованих інфекцій людини.

Герпетичні інфекції є найбільш поширеними вірусними захворюваннями. Згідно з даними ВООЗ, захворювання, які спричиняються вірусами простого герпесу, посідають друге місце (15,8%) після грипу (35,8%) як причина смерті від вірусних інфекцій. Генітальний герпес став справжнім лихом сучасної медицини у всьому світі: у Сполучених Штатах щорічно реєструється понад 600 тис. нових випадків генітального герпесу, не враховуючи 6-10 мільйонів випадків РПГ.

За деякими оцінками, одна п'ята населення США інфіковані вірусом простого герпесу-2, який є найбільш частою причиною генітального герпесу. Лікування полягає у топічному або системному призначенні протигерпетичних хіміопрепаратів (ацикловіру, валацикловіру, фамцикловіру та ін.) або препаратів лейкоцитарного та рекомбінантного інтерферону.

Метою лікування первинного чи рецидивного клінічного прояву є скорочення терміну наявності об'єктивних та суб'єктивних симптомів. Як довів клінічний досвід, ацикловір та його похідні швидко та ефективно блокують гострі прояви герпетичної інфекції, проте вони не попереджають повторного рецидиву герпесу та не знижують частоту рецидивів при короткостроковому їх вживанні.

Поліфенольні сполуки здатні проявляти противірусну активність. У більшості з них механізм складається із інтерфероніндукуючої активності. Поліфеноли, що містять альдегідні групи, здатні активно інгібувати реплікацію вірусів. Для елаготанінів виявлені виразні антивірусні властивості, які пов'язані головним чином з індукцією інтерферону, з інгібуванням віруспецифічних ферментів, нейромедіації, протеаз і ДНК-полімераз.

Оскільки процеси репродукції вірусів відбуваються саме в клітинах організму, важливим є вибіркове інгібування препаратом вірусної інфекції. Рослинні препарати, що характеризуються доброю переносимістю, можуть успішно використовуватись як з лікувальною, так і з профілактичною метою. Але серед противірусних препаратів рослинного походження, представлених на ринку України, не має жодного призначеного для місцевого застосування при герпетичних інфекціях.

З метою пошуку більш ефективних шляхів лікування вірусних інфекцій, та водночас безпечних лікарських засобів ЗАО НПЦ «БХФЗ» під керівництвом к.х.н. Шаламайя А.С. розроблено новий лікарський засіб «Альтабор, гель 3%», призначений для застосування при герпетичних інфекціях шкіри, оперізуючому лишай та генітальному герпесі. Препарат «Альтабор, гель 3%» містить речовини поліфенольної природи – похідні елаготанінів (галової, елагової (гексаоксидифенової) та валонієвої кислот у вигляді моно-, ди- та олігомерів та ін.), отриманий із шишок вільхи клейкої – *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn. та вільхи сірої *Alnus incana* (L.) Moench.

За даними звіту з вивчення противірусної активності, яке проведене в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб, субстанція альтабору має виразні ефекти: антигрипозний,

антигерпетичний та анти-VІІ. Встановлені деякі механізми дії субстанції альтабору, які включають як прямий вплив (інгібування ферменту репродукції вірусу грипу нейромедіази), так і опосередкований - завдяки індукції інтерферону у клітині.

Необхідним етапом створення нового лікарського засобу є вивчення його токсикологічних характеристик. Дана дослідна робота була присвячена доклінічному вивченню нешкідливості лікарського засобу «Альтабор, гель 3%»: гострої токсичності при різних шляхах введення, хронічної токсичності та алергізуючої дії при нашко́рному застосуванні.

Проведені дослідження гострої токсичності дозволили встановити відсутність токсичних ефектів при застосуванні доз шостого класу токсичності на двох видах тварин (щури та миші) при трьох шляхах введення: нашко́рному ($LD_{50} > 15000$ мг/кг), внутрішньошлунковому ($LD_{50} > 15000$ мг/кг), ректальному ($LD_{50} > 5000$ мг/кг). Згідно з класифікацією речовин за токсичністю, лікарський засіб «Альтабор, гель 3%» слід віднести до V класу - відносно нешкідливих речовин.

В процесі вивчення хронічної токсичності «Альтабор, гель 3%» застосовували в умовотерапевтичній дозі 150 мг/кг та в умовнотоксичній дозі 1500 мг/кг, при тривалому нашко́рному введенні щурам та кролям протягом як 2 тижнів, так і 1 місяця. Як критерії токсичності були використані показники, що характеризують різні органи та системи, такі як: периферична кров (за повним клінічним аналізом крові), функціональний стан печінки та нирок (за визначенням діурезу та біохімічних показників в сечі та сироватці крові), масові коефіцієнти внутрішніх органів, стан центральної нервової (за інтегральним тестом "відкрите поле") та серцево-судинної систем (за показниками ЕКГ).

Численні біохімічні дослідження проведені з використанням діагностичних наборів фірм «PLIVA-Lachema» (Чехія) та «Філісіт-Діагностика» (Україна). Усі показники аналізували до початку дослідів, у динаміці та по завершенні експерименту. В результаті тривалого застосування досліджуваній препарат не чинить токсичного впливу на органи, системи та функції організму тварин та не проявляє місцевопоздразнювальної дії на шкіру експериментальних тварин.

З метою вивчення можливого впливу гелю на структуру внутрішніх органів експериментальних тварин проводили патоморфологічне дослідження. Препарат «Альтабор, гель 3%» за умов тривалих нашко́рних аплікацій щурам та кролям не викликає у експериментальних тварин морфологічних проявів токсичної дії в печінці, нирках, серцевому м'язі, легенях, наднирниках, підшлунковій залозі, тимусі, селезінці, яєчках та яєчниках.

Вивчення алергізуючих властивостей є обов'язковою вимогою Фармакологічного комітету МОЗ України при доклінічному вивченні нових лікарських засобів. Як показало проведене тестування після нанесення 20-ти сенсibiliзуючих аплікацій, нанесення завершальної нашко́рної аплікації гелю не викликало явищ гіперемії на шкірі ні в однієї з тварин (мурчаків), як у дослідній, так і в контрольній групах. Проведене дослідження свідчить, що застосування препарату «Альтабор, гель 3%» у мурчаків в умовотерапевтичній дозі впродовж 20 днів не супроводжувалося їх сенсibiliзацією.

Таким чином, аналіз результатів проведених досліджень вказує на нешкідливість досліджуваного препарату «Альтабор, гель 3%» як за умов застосування високих доз одноразово, так і при тривалому використанні умовотерапевтичної та умовнотоксичної доз, що дозволяє його рекомендувати до впровадження у медичну практику.

ОБҐРУНТУВАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗВИТКУ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ ЗАСТОСУВАННЯ НПЗЗ ІБУПРОФЕНУ В СТАТЕВО НЕЗРІЛОМУ ВІЦІ З БОКУ ІМУННОЇ ТА РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМ ДОРΟΣЛИХ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

Яковлєва Л.В., Шаповал О.М.

Національний фармацевтичний університет, ЦНДЛ

За даними Центра медичної статистики МОЗ України (2008 р.) в країні серед дітей віком 0-17 років поширеність захворювань складає 1879,50 на 1000 дітей. Більшість захворювань у дітей супроводжуються гострим запальним процесом та лихоманкою, для корекції яких призначаються НПЗЗ і частіше за інші – ібупрофен. При застосуванні ібупрофену виникають побічні ефекти, пов'язані з його механізмом дії, в тому числі такі, що проявляються віддалено та несприятливо впливають на функціонування імунної та репродуктивної системи дітей, що може проявитися рядом захворювань у дорослому віці. Зважаючи на широке застосування препарату у педіатрії, це може призвести до погіршення здоров'я та якості життя не тільки окремої людини, а і наступних поколінь нації в цілому. Проведений пошук серед наукової літератури свідчить про обмеженість досліджень та відсутність інформації щодо віддалених наслідків застосування НПЗЗ ібупрофену у дітей. Але виходячи з механізму дії ібупрофену – пригнічення синтезу та вивільнення простагландинів (ПГ), які є гормоноподібними речовинами та беруть участь в регулюванні гомеостазу, в тому числі імунної та репродуктивної системи, ми можемо припускати наявність негативних наслідків. Так, відомо, що ПГЕ₂ та ПГІ₂ пригнічують викликану антигенами проліферацію В-лімфоцитів та їх диференціювання у плазматичні клітини, що призводить до заглушення синтезу імуноглобуліну М. Також вони пригнічують клональну експансію Т-клітин за рахунок інактивації інтерлейкінів-1 і 2. Інгибування ібупрофеном цих ПГ може призвести до виникнення порушень імунної системи, що згодом може проявитися хворобою. Установлено участь ПГ в регулюванні репродуктивних функцій як у жінок, так і у чоловіків. Показано, що деякі ПГ сприяють вивільненню гормону росту, пролактину, адренкортикотропного, фолікулстимулюючого та лютеїнізуючого гормонів, які забезпечують діяльність репродуктивних органів та залоз. Так, у жінок під впливом ПГЕ (у лютеїнову фазу) і ПГF_{2α} (у передовуляторну фазу) здійснюється пасаж яйцеклітини вздовж маточної труби. Отже, фізіологічна регуляція транспортної функції маточної труби визначається співвідношенням ПГ Е/ПГ F_{2α}. Зважаючи на те, що однією з причин безпліддя у жінок є підвищення концентрації ПГF_{2α} у сироватці крові та в тканині ендометрію, а також на те, що НПЗЗ пригнічують переважно ПГЕ, то можна припустити, що застосування ібупрофену у дівчаток може призвести до порушення співвідношення ПГ Е/ПГ F_{2α} на користь останнього, віддаленим наслідком якого може бути безпліддя в дорослому віці. У чоловіків ПГЕ₁ сприяють розслабленню гладеньких м'язів печеристих тілець, що є механізмом ерекції. Сперма чоловіків, здатних до репродукції, містить близько 400 мкг/мл ПГЕ і ПГF, причому ПГЕ у 20 разів більше, ніж ПГF, хоча їх співвідношення може варіювати. Встановлено, що чоловіки, у яких спостерігають низьку концентрацію ПГ в сім'яній рідині, хворіють на безпліддя. Враховуючи вищевикладене та дані про пригнічення НПЗЗ синтезу ПГ в тому числі Е та F можна припускати, що прийом препаратів цієї групи хлопчиками може змінювати рівень ПГ та, таким чином, призводити до порушення їх майбутнього репродуктивного здоров'я. Отже, вищевикладені дані свідчать про актуальність, доцільність та необхідність проведення досліджень з визначення можливих віддалених наслідків застосування ібупрофену в статеві незрілому віці з боку імунної та репродуктивної систем дорослих лабораторних тварин.

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОЗАХИСНОЇ АКТИВНОСТІ СУБСТАНЦІЇ ЛІВОКАРНІТИНУ В УМОВАХ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ У ЩУРІВ

Яковлєва Л.В., Шаповал О.Н., Леницька О.Б., Харченко О.М.

Національний фармацевтичний університет, ЦНДЛ

За даними ВООЗ у промислово розвинутих країнах більшій половині дітей (>50%) призначаються лікарські засоби у формах, які розроблені для дорослих людей та не передбачені для застосування у дітей, тому актуальним є створення дитячих лікарських форм препаратів, які застосовуються в педіатричній практиці у формах для дорослих. Одним з таких препаратів є лікарський засіб метаболічної дії L-карнітин, який входить до складу препаратів «Кардонат» та «Триметабол». L-карнітин виявляє нейро-, гепато- та кардіопротекторну дію, проявляє антишемічну дію, сприяє обмеженню інфарктної зони, покращує процеси передачі нервового імпульсу у синапсах та аксонах завдяки підвищенню синтезу холіну та глутамінової кислоти, зменшує концентрацію аміаку за рахунок зниження продукції кетонових тіл із вищих жирних кислот, стимулює клітинний імунітет. Метою даної роботи було проведення скринінгового дослідження гепатозахисної активності субстанції лівокарнітину у статевонезрілих щурів віком 1 місяць (що відповідає віку дитини 1-5 років) в умовах гострого гепатиту, викликаного введенням тетрахлорметану. Гепатопротекторні властивості субстанції лівокарнітину визначали в дозах 5, 10, 20, 50 та 100 мг/кг. Як референтний препарат були обрані капсули «Кардонат», до складу яких входять: кобамамід 1 мг, кокарбоксілази 50 мг, піридаксал-5-фосфату 50 мг, лівокарнітину хлориду 100 мг, лізину гідрохлориду 50 мг. Доза референтного препарату капсул «Кардонат» складала 15 мг/кг, яку розраховували за допомогою коефіцієнту видової стійкості Риболовлева Ю.Р., виходячи з рекомендованої середньої добової дози для людини (дитини віком 1-5 років). Досліджуваний препарат та референтний препарат вводили тваринам внутрішньошлунково. Гострий тетрахлорметановий гепатит у щурів викликали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення 50% масляного розчину тетрахлорметану в дозі 0,7 мл/100 г маси тіла за методичними рекомендаціями під ред. О.В. Стефанова. Досліджувану субстанцію та референтний препарат вводили в профілактичному режимі протягом 14 днів один раз на день, а в день уведення тетрахлорметану за 1 годину до та через 2 години після його уведення. Через 24 години після введення гепатотоксичну тварин піддавали декапітації для визначення масових коефіцієнтів печінки та біохімічних показників у сироватці та гомогенаті печінки. У сироватці крові досліджували рівень АЛТ, у гомогенаті печінки досліджували стан ПОЛ на вміст ТБК-реактивів, та стан ФАС - на рівень GS-H. Як показник гепатопротекторної активності використовували також відсоток виживаності тварин. За результатами дослідження встановлено, що в групі позитивного контролю (ПК) через 24 години після введення тетрахлорметану виживаність тварин складала 87,5%. В групах тварин, яким вводили досліджуваний та референтний препарати, загибелі тварин не було зареєстровано. Досліджувана субстанція в усіх дозах та референтний препарат позитивно вплинули на енергетичний потенціал печінки, про що свідчить статистично значуще підвищення рівня глікогену в цих групах щодо групи ПК. Найбільш виражені гепатопротекторні властивості встановлені для субстанції лівокарнітину при внутрішньошлунковому введенні в дозі 50 мг/кг, яка є перспективною для подальших досліджень. При введенні субстанції лівокарнітину в зазначеній дозі спостерігали відновлення енергетичних процесів у печінці. Також субстанція лівокарнітину в дозі 50 мг/кг виявила виражені антиоксидантні властивості, що сприяло відновленню рівноваги в системі ПОЛ/АОС. За анаболічними та антиоксидантними властивостями субстанція лівокарнітину в дозі 50 мг/кг достовірно перевищувала ефективність референтного препарату капсул «Кардонат».

ВИВЧЕННЯ ГЕМОСТАТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ «ЗАСОБУ ДЛЯ ГІГІЄНИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ РІДКОГО З КРОПИВОЮ»

Яценко О.Ю., Виноградець В.В., Мінакова Д.А.

Національний фармацевтичний університет

Понад 80% населення у віці після 35 років мають проблеми пов'язані з запаленням ясен, які усе частіше набувають системного й довготривалого характеру.

Стоматит – це запалення слизової оболонки ротової порожнини. У тих випадках, коли запалення виникає на язичку, воно називається глосит, на яснах – гінгівіт. Причиною його виникнення є: бактерії, віруси, механічне або термічне пошкодження, недотримання гігієни ротової порожнини, захворювання зубів, зубні камені, дисбактеріоз ротової порожнини; неякісно зроблені або погано встановлені зубні протези; застосування медикаментів, що зменшують слиновиділення; гормональні коливання (вагітність, перехідний вік та інші), анемія.

Існують різні форми стоматиту, але усі вони мають загальні ознаки: почервоніння слизової оболонки ротової порожнини, набряк якнайближче розташованих тканин, біль, збільшення підщелепних лімфатичних вузлів. Кровоточивість ясен, у більшості випадків, є ознакою запалення ясен – гінгівіту. Якщо не лікувати гінгівіт, він може перейти у більш серйозне захворювання – парадонтит.

Наведені факти свідчать про необхідність профілактики та своєчасного лікування захворювань ротової порожнини.

При запальних захворюваннях ясен з лікувально-профілактичною метою часто призначають розчини й настої з лікарських рослин, у яких кожний з компонентів підсилює лікувальний ефект препарату: протизапальний, регенеруючий, знеболювальний, антисептичний, кровоспинний. Ці засоби використовуються у вигляді полоскань, примочок або ванночок. Ще не так давно засоби для полоскання ротової порожнини були мало кому відомі і, відповідно, ними мало хто користувався, або дуже рідко і нерегулярно. Це було пов'язано з обмеженістю виробництва такої продукції та з нестачею інформації про існування засобів профілактики захворювань ротової порожнини для населення.

Метою наших досліджень було вивчення гемостатичної активності нового «Засобу для гігієни ротової порожнини рідкого з кропивою», який містить олію евкаліптову, олію м'яти та екстракт кропиви густий. Комплекс біологічно активних речовин, що входять до складу «Засобу для гігієни ротової порожнини рідкого з кропивою», має протизапальну, антимікробну, кровоспинну, репаративну, знеболювальну дію.

Про наявність гемостатичного ефекту судили за часом згортання крові. Для цього використовували метод Альтгаузена. Даний метод є одним із широко застосовуваних у доклінічній практиці і заснований на визначенні часу спонтанної появи перших ниток фібрину в цільній крові.

Як препарат порівняння використовували амінокапронову кислоту. Досліджуваний «Засіб для гігієни ротової порожнини рідкий з кропивою» виявив виражену гемостатичну активність у 10% концентрації та зменшував час згортання в 3,2 рази. При додаванні до крові амінокапронової кислоти час згортання зменшується в 3,6 рази.

Отримані результати вказують на доцільність використання «Засобу для гігієни ротової порожнини рідкого з кропивою» для лікування запальних захворювань ротової порожнини, що супроводжуються підвищеною кровоточивістю, та перспективність подальшого вивчення його фармакологічної активності.