

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет

АНАС ФАТТАЛ

УДК: 615.32:615.276:615.453.6:616.33-002

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ТАБЛЕТОК
ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ ПРИ ВИРАЗКОВИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ
КИШЕЧНИКА

14.03.05 – фармакологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фізіології та анатомії людини Національного фармацевтичного університету МОЗ України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор біологічних наук, професор
МАЛОШТАН Людмила Миколаївна,
Національний фармацевтичний університет
МОЗ України, (м. Харків),
завідувач кафедри фізіології та анатомії людини

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ПОДПЛЕТНЯ Олена Анатоліївна,
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»,
завідувач кафедри загальної та клінічної фармації

доктор фармацевтичних наук, професор
СИРОВА Ганна Олегівна,
Харківський національний медичний університет
МОЗ України,
завідувач кафедри медичної і біоорганічної хімії

Захист відбудеться «23» грудня 2016 року о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «18» листопада 2016 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
д. фарм. наук, професор

Т.С. Сахарова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Запальні захворювання кишечника залишаються однією з невирішених проблем у гастроентерології. Їх розповсюдженість в Україні більша, ніж у країнах Європи, майже у 3 рази (Т.Й. Бойко, 2011; В.В. Васильєв, 2014; Н.В. Харченко, 2015). Найпоширенішою патологією серед запальних захворювань кишечника є виразковий коліт. За перебігом, частотою ускладнень та летальністю це захворювання посідає провідну позицію в структурі захворювань травної системи.

Актуальність проблеми виразкового коліту не підлягає сумніву у зв'язку з недостатньо вивченою етіологією, пізньою діагностикою, збільшенням відсотка захворюваності серед молоді та осіб працездатного віку, з виникненням рецидивів та ускладнень, необхідністю проведення тривалої терапії високої вартості та негативним медико-соціальним прогнозом (Е.А. Корниєнко, 2008; М.Г. Ипатова, 2010; Ю.М. Степанов, Т.Й. Бойко, 2015).

На думку провідних фахівців гастроентерологів, саме медикаментозна терапія є основною під час лікування виразкових колітів, має впливати на перебіг запального процесу, імунологічну реактивність організму, коригувати метаболічні порушення, нормалізувати процеси всмоктування та відновлювати еубіоз кишечника (Т.В. Звягинцева, 2011; Burger M. et al., 2015).

Лікарські засоби, які використовують для лікування виразкових колітів включають: похідні аміносаліцилової кислоти, імуносупресори, біологічні препарати, кортикостероїди, анальгетики та антипіретики (Т.Д. Звягинцева, 2016), а також засоби рослинного походження, які вирізняються різноманітністю та м'якістю терапевтичного впливу на організм (Т.А. Ажунова, 2012; С.С. Наконечна, 2015). Але сучасні методи терапії виразкових колітів не завжди дають позитивні результати. Це змушує науковців звертатися до пошуку і створення нових лікарських засобів, які б підвищували ефективність терапії і зменшували вірогідність побічних ефектів (А.А. Бабкин и соавт., 2008; В.Ф. Корсун, Е.В. Корсун, 2013; И.Б. Деева, 2014).

В останні роки з'явилися нові дані про можливість використання препаратів вісмуту субцитрату при виразкових колітах. Це пояснюється антибактеріальною, протизапальною, цитопротекторною, антиоксидантною та антидіарейною діями препаратів вісмуту. Використання препаратів вісмуту в комплексі покращує його біодоступність і підвищує фармакологічну активність (А.А. Шептулин, М.А. Визе-Хрипунова, 2010; М.Б. Щербинина, 2013; Е.Ю. Плотникова, А.С. Сухих, 2016).

Перспективним джерелом для створення нових противиразкових препаратів є кора осики звичайної (*Popula Tremula*), до складу якої здебільшого входять поліфенольні сполуки, флавоноїди та дубильні речовини, які володіють протизапальними, жарознижувальними, знеболювальними, репаративними та антиоксидантними властивостями (Н.В. Бородіна, 2007; В.М. Ковальов та співавт., 2012). В Україні в клінічну практику препарати з екстрактів осики не впроваджені. Враховуючи обмежений асортимент вітчизняних препаратів з гастропротекторною дією, а також чисельні дані літератури про властивості біологічно активних речовин (БАР) кори осики (Н.В. Деркач, 2006; І.В. Луцак, 2012; Н.К. Бычкова, 2013),

доцільним та актуальним є створення та фармакологічне вивчення нового комбінованого препарату у формі таблеток на основі екстракту кори осики і вісмуту субцитрату під умовною назвою «Феносин» для лікування запальних захворювань кишечника.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертацію виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету, затвердженому МОЗ України «Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці» (державна реєстрація № 0103U000478) та «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ державної реєстрації 0114U000956), в яких автор є співвиконавцем.

Мета і задачі дослідження. *Мета:* експериментальне обґрунтування доцільності застосування нових комбінованих таблеток екстракту кори осики – «Феносин» для фармакокорекції виразкових захворювань кишечника.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі *задачі:*

1. Вивчити протизапальну активність комбінованих таблеток «Феносин» на моделях гострого запалення, викликаного різними флогогенами у лабораторних тварин.
2. Дослідити анальгетичну і жарознижувальну активність комбінованих таблеток «Феносин» у тварин з модельною патологією.
3. Визначити ранозагоювальну та репаративну активність комбінованих таблеток «Феносин» на моделях різаної та трафаретної рани у щурів.
4. Вивчити вплив комбінованих таблеток «Феносин» на перебіг виразкового ураження шлунка у тварин.
5. Вивчити вплив комбінованих таблеток «Феносин» на перебіг виразкового коліту за інтегральними та макроскопічними показниками.
6. Дослідити вплив комбінованих таблеток «Феносин» на гематологічні, функціонально-біохімічні показники та морфологічні зміни у кишечнику на тлі експериментального коліту.
7. Визначити параметри гострої токсичності та ульцерогенної дії таблеток «Феносин».

Об'єкт дослідження – запальні захворювання кишечника.

Предмет дослідження – противиразкова, протизапальна, анальгетична, жарознижувальна, ранозагоювальна активність нових комбінованих таблеток екстракту кори осики.

Методи дослідження: при виконанні роботи були використані фармакологічні, біохімічні, токсикологічні, гістоморфологічні, статистичні методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше експериментально обґрунтовано доцільність розробки та подальшого вивчення лікарського засобу для корекції та лікування виразкових колітів, заснований на сумісному використанні вісмуту субцитрату і сухого екстракту кори осики під умовною назвою «Феносин». Отримані нові дані щодо спектру фармакологічної дії таблеток «Феносин», а саме

встановлена антиексудативна, жарознижувальна, анальгетична, репаративна та антиоксидантна активність.

Доведено, що на моделі молочної лихоманки феносин при внутрішньо-шлунковому введенні перевищує ($p < 0,05$) дію альтану в 3,5 рази та не поступається ацетилсаліциловій кислоті, в умовах експериментального болю різної етіології виявляє вірогідний анальгетичний ефект, виразність якого становить 43,7-76,5 %. Встановлено, що комбіновані таблетки на основі сухого екстракту кори осики і вісмуту субцитрату посилюють ранозагоювальну дію та скорочують термін загоєння трафаретних ран на 2 дні порівняно з альтаном; на моделі лінійних різаних ран чинять репаративну дію в 1,3 рази ($p < 0,05$) вище, ніж альтан.

Встановлено, що таблетки «Феносин» чинять виразну противиразкову дію на моделі ацетилсаліцилової виразки шлунка у мишей, а саме зменшують кількість та площу виразок у 2,4 рази у порівнянні з групою контрольної патології (КП) та перевищують у 1,3 рази активність альтану і в 1,1 рази активність віс-нолу за цими показниками. Феносин нормалізує рухову активність шлунково кишкового тракту (ШКТ).

Отримані нові дані про ефективність комбінованих таблеток «Феносин» в умовах виразкового коліту, індукованого оцтовою кислотою. Феносин у лікувально-профілактичному режимі відновлює морфологічний та функціональний стан слизової оболонки товстого кишечника (СОТК), нормалізує показники периферичної крові, відновлює гемостаз феруму, антиоксидантну систему (АОС), зменшує процеси цитолізу, сприяє відновленню слизової оболонки товстого кишечника та проявляє виразну противиразкову дію, що підтверджується гістоморфологічними дослідженнями.

Розширені уявлення про токсикологічні властивості комбінованих таблеток «Феносин». Доведено, що за LD_{50} феносин відноситься до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини та не чинить ульцерогенної дії в умовах виразки.

Практичне значення одержаних результатів. Експериментально обґрунтовано склад комбінованого препарату «Феносин» у формі таблеток, що містить екстракт кори осики і вісмуту субцитрат у формі таблеток. Результати дисертаційної роботи є фрагментом доклінічного вивчення таблеток «Феносин» як гастропротекторного засобу для подальшого впровадження в клінічну медицину для застосування в комплексній терапії хронічних колітів.

Рекомендований новітній підхід про використання рослинного екстракту з кори осики у якості протизапального та противиразкового засобу при лікуванні колітів (інформаційний лист про нововведення у сфері охорони здоров'я України № 280-2014, 2014 р.).

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені у науково-педагогічний процес кафедр фармакології Буковинського державного медичного університету (протокол № 11 від 12.01.2015 р.); загальної і клінічної фармакології Одеського національного медичного університету (протокол № 1 від 29.09.2014 р.); хімії і біології Харківської державної зооветеринарної академії (протокол № 1 від 12.01.2015 р.); клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 10 від 16.11.2015 р.); фармакології

Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (протокол № 4 від 29.09.2015 р.).

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником визначені мета і завдання дослідження, розроблені методичні підходи, згідно з якими відібрані моделі та методи для виконання експериментальної частини дисертації. Особисто автором проведені: патентно-інформаційний пошук, аналіз даних літератури за темою дисертації, експериментальні дослідження, статистична обробка, участь в аналізі та узагальненні отриманих даних. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантом наведені результати власних експериментальних досліджень. Робота виконана на базі проблемної лабораторії морфофункціональних досліджень НФаУ (Атестат акредитації НААУ № 2Н 502 від 27.12.2012 р.).

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були викладені і обговорені на Всеукраїнських науково-практичних конференціях студентів та молодих учених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2012, 2013, 2014); Українському національному конгресі «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (Харків, 2013); науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біологічної хімії» (Харків, 2013); Міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (Дніпропетровськ, 2015); II международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 85-летию КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова «Наука и медицина: современный взгляд молодежи», (Алматы, 2015); 69-ой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2015» (Минск, 2015); на II Всеукраїнській студентській науковій конференції з фізіології з міжнародною участю «Фізіологія медицині, фармації та педагогіці: актуальні проблеми та сучасні досягнення» (Харків, 2015); Республиканской научно-практической конференции (с международным участием) «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (г. Ташкент, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації надруковано 16 робіт, з них 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 закордонна публікація, 1 інформаційний лист МОЗ України, 10 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 165 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел. Робота містить 28 таблиць, 12 рисунків. Бібліографія включає 213 джерел літератури, з них 125 – кирилицею, 78 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом досліджень було обрано таблетовану лікарську форму, створену у Тернопільському державному медичному університеті ім. І.Я. Горбачевського під керівництвом професора Т.А. Грошового. Таблетований противиразковий засіб на основі екстракту кори осики містить вісмуту субцитрат, усі інгредієнти взяті у наступному співвідношенні, мас, г:

вісмуту субцитрат 0,3, сухий екстракт кори осики 0,05, просолв 90 0,084, мікрокристалічна целюлоза 0,16975, неуселін 0,00525, магнію карбонат основний 0,021, тальк 0,014 та інші допоміжні речовини (А.Т. Грошовий та співавт., 2012). Сухий екстракт кори осики, який отриманий на кафедрі фармакогнозії НФаУ і стандартизований під керівництвом професора В.М. Ковальова містить фенольні сполуки (саліцин, популін, салікортин); фенолокіслоти (кумарова, ферулова); флавоноїди (рутин, гіперозид, кверцетин); дубильні речовини, мікро- та макроелементи та ін. (Н.В. Бородіна, 2007, В.М. Ковальов та співавт., 2013).

Фармакологічні дослідження проведені на 352 безпородних білих щурах, 170 білих мишах, вирощених у розпліднику ЦНДЛ НФаУ, що сертифікована ДЕЦ МОЗ України (посвідчення № 21 від 30.04.2009 р.). Всі експериментальні дослідження були проведені у відповідності до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Комісією з біоетики НФаУ порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 4 від 16.04. 2014 р.).

Препаратами порівняння були обрані диклофенак натрію («Ортофен-Здоров'я форте» таблетки, 50 мг, ТОВ ФК «Здоров'я», Україна) у дозі 8 мг/кг (О.В. Стефанов, 2001), альтан (Альтан таблетки, 10 мг, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозі 1 мг/кг (І.М. Мудрик, 2008), силімарин («Силібор» таблетки вкриті оболонкою 35 мг, ФК «Здоров'я», Україна), у дозі 50 мг/кг (Р.Ф. Єрьоменко, 2012), кверцетин («Гранули кверцетину» 2,0, ПАТ НВЦ Борщагівський ХФЗ, Україна), у дозі 5 мг/кг (Л.В. Галузінська, 2008), метамізол натрію («Анальгін-дарниця» таблетки 0,5 г, ПРАТ ФФ Дарниця, Україна), в дозі 55 мг/кг (О.В. Стефанов, 2001), ацетилсаліцилова кислота (Ацетилсаліцилова кислота-Дарниця таблетки 500 мг, ПРАТ ФФ Дарниця, Україна), у дозі 50 мг/кг (Стефанов, 2001), вісмута субцитрат колоїдний («Віс-нол» капсули 120 мг, ТОВ «Фармак», Україна), у дозі 10 мг/кг, яку розраховували з використанням коефіцієнту видової стійкості (Ю.Р. Риболовлев і соавт., 1979).

В дослідженнях таблетки «Феносин» та референс-препарати застосовували у вигляді водного завису внутрішньошлунково. В усіх експериментах таблетки «Феносин» досліджувались у дозі 50 мг/кг, яка була визначена з розрахунку діючих речовин вісмуту субцитрату і екстракту кори осики в попередніх роботах (Н.В. Деркач, 2006; О.І. Онишків та співавт., 2012).

Фармакологічні дослідження проводили відповідно до схеми (рис. 1).

На першому етапі проводили вивчення антиексудативної активності феносину на моделях гострого запалення, викликаного дією карагеніну і зимозану у щурів. Ефективність феносину порівнювали з альтаном, кверцетином, диклофенаком натрію (О.В. Стефанов, 2001; Г.Я. Шварц, Р.Д. Сьюбаев, 2005).

Анальгезуючу дію феносину вивчали на моделі вісцерального болю за методом оцтовокіслих корчів у щурів при внутрішньоочеревинному введенні 0,75 % розчину оцтової кислоти та в тесті «гаряча пластина» на мишах (С.М. Дроговоз, І.А. Зупанець, 2001).



Рис. 1. Схема дослідження таблеток «Феносин»

Жарознижувальну активність досліджували на моделі молочної лихоманки у щурів (Ф.П. Тринус и соавт., 1974). Антиальтеративну активність феносину вивчали на моделі трафаретних ран у щурів. Ефективність оцінювали за показниками швидкості та часу повного загоєння ран. Репаративну дію феносину досліджували на моделі лінійних різаних ран (Л.В. Яковлева та співавт., 2013). Вплив феносину на перебіг пластичних процесів на моделі різаних ран оцінювали за міцністю рубця та концентрацією ДНК і РНК у гомогенаті шкірного рубця дослідних тварин (А.С.Спирин, 1958). Вплив феносину на проникність судин вивчали за методом П.П. Голікова (1964). Мембраностабілізуювальну активність феносину досліджували на моделі спонтанного гемолізу (F.C. Jager, 1979).

Противиразкову дію феносину та препаратів порівняння альтан та віс-нол вивчали на моделі підгострої ацетилсаліцилової виразки у тварин у лікувально-профілактичному режимі. Виразність патологічного процесу оцінювали за даними макроскопічного огляду слизової оболонки шлунка (СОШ). Противиразкову активність оцінювали за кількістю та площею виразок шлунка за бальною шкалою, кількість тварин з виразками визначали за виразковим індексом (Л.В. Яковлева та співавт., 2001). Рухову активність шлунково-кишкового тракту (ШКТ) під впливом феносину досліджували у здорових тварин і у тварин з ацетилсаліциловими виразками шлунка (Sticknay J.S. et al., 1951).

Противиразкові властивості «Феносину» досліджували на моделі експериментального виразкового коліту у щурів при лікувально-профілактичному режимі у порівнянні з альтаном та віс-нолом. Терапевтичну ефективність феносину оцінювали за макроскопічними змінами слизової оболонки товстого кишечника (СОТК) (довжина ураження, виразність запального процесу та загальна площа некрозу) (О.В. Стефанов, 2001, Fitzpatrick L.R. et al., 1990). Для оцінки функціонального стану визначали гематологічні показники (кількість еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарної формули, гемоглобіну, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), які вивчали в динаміці на 3 і 9 добу експерименту (В.С. Камышников, 2009), визначення вмісту заліза, загальної та ненасиченої залізов'язувальної здатності сироватки крові і насичення трансферину залізом досліджували за допомогою тест-набору реактивів (ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна). В якості показників, які характеризують збалансованість стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) антиоксидантний стан (АОС) у сироватці крові, визначали активність цитолітичних ферментів АлАТ, АсАТ за допомогою стандартних тест-наборів («Реагент», Україна), у гомогенаті ділянки товстого кишечника досліджували ТБК- активні продукти, вміст відновленого глутатіону (ВГ) (И.Д. Стальная, Т.Г Гаришвили, 1977). Для підтвердження лікувальної дії феносину були проведені гістоморфологічні дослідження зразків СОТК (Г.А. Меркулов, 1969, В.В. Соколовский, 1971) за консультативної допомоги ст. н. с. ЦНДЛ НФаУ, к. біол. н. Ю.Б. Лар'яновської.

Гостру токсичність феносину вивчали на мишах і щурах при внутрішньошлунковому введенні за експрес-методом Пастушенко Т.В. (Т.В. Пастушенко та співавт., 1985). Досліджуваний об'єкт вводили в діапазоні доз 500-5000 мг/кг. Клас токсичності визначали за загальноприйнятою класифікацією (К.К. Сидоров, 1973). Ульцерогенну дію таблеток «Феносин» досліджували згідно з методикою (О.В. Стефанов, 2001).

Статистичну обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента і непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U Test) при $p < 0,05$ за допомогою комп'ютерних програм Statistica 6,0 і Stat Plus (О.Ю. Реброва, 2006).

Результати та їх обговорення. Ефективність терапії колітів визначається комплексом критеріїв, серед яких головна роль належить усуненню запального процесу, а саме, його ексудативного компоненту. Оскільки на різних етапах розвитку запалення беруть участь різні медіатори запалення, доцільним було дослідити протизапальну активність феносину на моделях карагенінового і зимозанового набряків лап у щурів. За умов активації ЦОГ – опосередкованої ланки запалення на моделі карагенінового набряку стопи у щурів було доведено, що феносин на 3-ій годині дослідження проявив виразну антиексудативну активність, пригнічуючи розвиток запалення на 54,43 % ($p < 0,05$), та не поступався диклофенаку натрію (56,54 %) і перевищував дію альтану (50,53 %) в 1,1 рази. На моделі зимозанового набряку феносин чинив помірний інгібувальний вплив на перебіг лейкотрієнового запалення (35,23 %), та поступався кверцетину (42,6 %), але перевищував активність альтану (29,85 %). Виражена протизапальна активність феносину пояснюється наявністю у його складі поліфенольних сполук, флавоноїдів,

оксикоричних кислот, які впливають на активність запального процесу, що відповідає даним літератури (И.И. Титенков, 2012).

Враховуючи те, що біль та лихоманка є складовими компонентами запальної реакції, в тому числі і виразкових колітів, було вивчено анальгетичну та жарознижувальну дію феносину.

Експериментальні дані довели, що таблетки «Феносин» діють у двох напрямках, достовірно знижують прояв болю на 76,5 % на моделі «оцтово-кислих корчів» у щурів ($p < 0,05$) та знижують поріг больової чутливості в тесті «гаряча пластина» на 43,7 % по відношенню до контрольної патології (рис. 2 а, б).

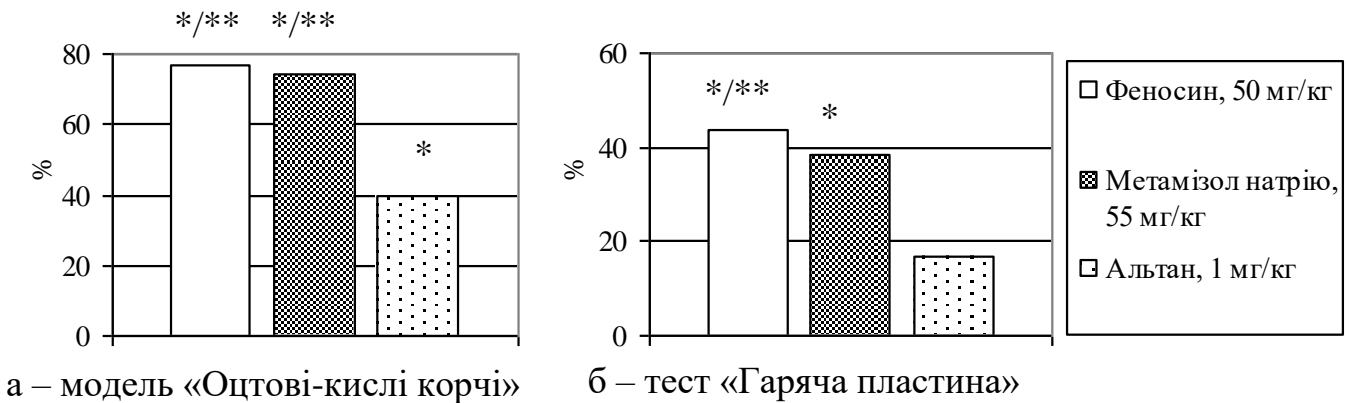


Рис. 2. Анальгетична активність феносину (%)

Примітка.*-достовірність відносно тварин групи КП ($p < 0,05$); **-достовірність відносно тварин, які отримували альтан ($p < 0,05$)

Встановлено, що за знеболювальною активністю феносин на моделі «оцтово-кислих» корчів перевищував рослинний препарат порівняння альтан в 1,9 рази, в тесті «гаряча пластина» в 1,2 рази та не поступався метамізолу натрію. Це можна пояснити впливом феносину на периферичні та центральні механізми формування болю, зв'язані з пригніченням ендогенних медіаторів болю в осередку запалення і зменшенням ексудативного компоненту (А.Я.Сигидин и соавт., 1988; И.В. Титенков, 2012).

Встановлено, що жарознижувальна дія таблеток «Феносин» на моделі молочної лихоманки перевищувала дію препаратів порівняння ацетилсаліцилової кислоти та альтану - 73,6 % проти 67,0 % і 20,0 %, відповідно.

Фенольні сполуки досліджуваних таблеток характеризуються впливом на репаративні процеси. Здатність сприяти загоєнню ран – важлива складова препаратів, що використовуються для місцевого лікування запальних процесів. Виразну репаративну активність таблетки «Феносин» виявили на моделі лінійних різаних ран на 6 добу експерименту (рис. 3). Це підтвердилось достовірним зростанням рівня загального білка у сироватці крові, збільшенням рівня ДНК та РНК у гомогенаті шкірного рубця у порівнянні з тваринами групи контрольної патології (КП) (рис. 4). Репаративна активність феносину становила 37 %, та у 1,3 рази перевищувала препарат порівняння альтан – 30,3 %

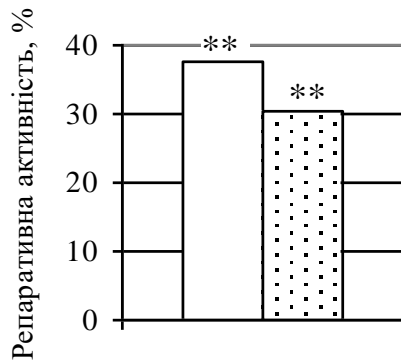
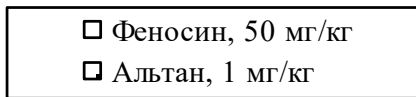


Рис. 3. Репаративна активність феносину на моделі різаних ран

Примітка: * - достовірність відносно групи ІК ($p < 0,05$); ** - достовірність відносно групи КП ($p < 0,05$); *** - достовірність відносно групи тварин, що отримували альтан ($p < 0,05$)

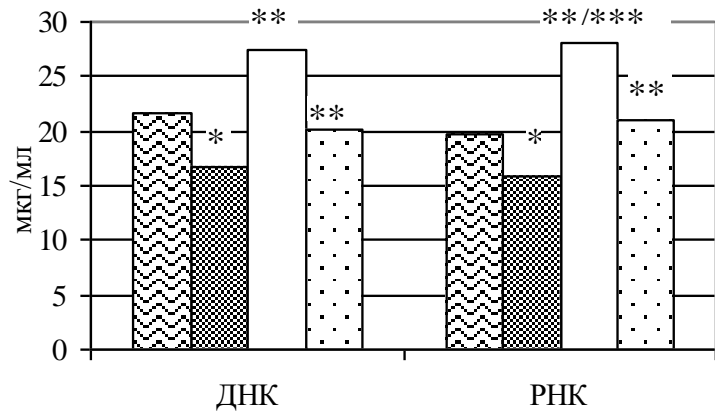
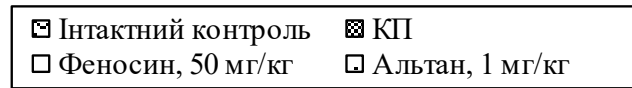


Рис.4. Вплив феносину на рівень ДНК та РНК у гомогенаті шкірного рубця

Це обумовлено наявністю у складі екстракту кори осики поліфенолів і макроелементів, а саме, цинку, здатних відновлювати репаративні процеси тканин і клітин, що підтверджено літературними джерелами (С.С. Рассыпнова, 2010).

Одним з важливих механізмів розвитку запалення є зростання судинної проникності (В.П. Ширинский, 2011; А.Д. Куренкова и соавт., 2016). Встановлено, що попереднє введення феносину уповільнює забарвлення формалінової папули в 2,1 рази, карагенінової в 2 рази і білкової в 1,7 рази. Також підтверджено мембраностабілізуювальну дію феносину (39,40 %) за впливом на процес спонтанної перекисної деструкції мембран еритроцитів. Здатність феносину проявляти мембраностабілізуювальну дію і зменшувати судинну проникність реалізується за рахунок вмісту флавоноїдів, які спроможні чинити судинозміцнювальну дію (Н.О.Горчакова та співавт., 2003).

Загальновідомо, що розвиток багатьох захворювань, у тому числі і виразкових колітів, супроводжується активацією процесів вільнорадикального окиснення (ВРО), який є універсальним механізмом пошкодження біологічних мембран. Захист тканин і органів від агресивної дії вільних радикалів забезпечується антиоксидантною системою. Результати експерименту свідчать про виражену антиоксидантну активність феносину: введення щурам на фоні гострого тетрахлорометанового гепатиту приводило до нормалізації вмісту у гомогенаті печінки ТБК-АП (продуктів ПОЛ) та поліпшення антиоксидантного стану (АОС), про що свідчить підвищення рівня ВГ. Це можна пояснити також тим, що до складу феносину входить і вісмуту субцитрат, який володіє антиоксидантною активністю та посилює дію самого екстракту. Введення феносину сприяло зниженню активності ферментів АлАТ у 2,6 рази, АсАТ - у 2,9 рази в порівнянні з групою контрольної

патології. Силібор вірогідно поступався феносину за впливом на аналогічні показники.

Наступним етапом досліджень стало вивчення противиразкової активності таблеток «Феносин». На моделі експериментальної виразки шлунка у тварин, яку викликали ацетилсаліциловою кислотою, спостерігались крововиливи, набряк, гіперемія та порушення складчастості СОШ, що характеризує виразковий та запальний процес. У свою чергу виразковий процес викликав зміни біохімічних показників та системи ПОЛ-АОС у тварин групи КП. У тварин, яким у профілактичному режимі вводили феносин, спостерігалось зменшення кількості та площі виразок, гіперемії і деструктивних змін у порівнянні з групою КП в 2,4 рази. Противиразкова активність феносину склала 65,1 % ($p < 0,05$), що перевищувало активність альтану (51,9 %) в 1,25 рази і в 1,1 рази активність віс-нолу (59,41 %).

Ефективність застосування таблеток «Феносин» підтверджувалась достовірним збільшенням вмісту загального білка в 1,2 рази, зменшенням активності цитолітичних ферментів – АлАТ і АсАТ у 1,2 та у 1,3 рази, відповідно, а також зменшенням вмісту ТБК-АП у 1,6 рази та відновленням вмісту ВГ у 1,2 рази у порівнянні з тваринами групи контрольної патології. Під впливом альтану та віс-нолу також спостерігались достовірно позитивні зміни порівняно з групою КП, однак вони поступались показникам, зареєстрованим у групі тварин, яких лікували феносином.

Виразу противиразкову дію феносину можна пояснити, з одного боку, зниженням кислотно-пептичної агресії під впливом вісмуту субцитрату, а з другого – підвищенням захисних факторів, які сприяють відновленню СОШ за рахунок саліцилатів та флавоноїдів, що входять до складу екстракту у таблетках (В.Ф. Турецкова, С.С. Рассыпнова, 2006; М.Б. Щербинина, 2013).

Відомо, що кора осики здатна впливати на рухову функцію ШКТ (С.Г. Крылова, 2007). Оскільки при виразкових захворюваннях шлунка зменшується евакуаторна функція, стало доцільним вивчити вплив таблеток феносин на моторно-евакуаторну функцію. Феносин в дозі 50 мг/кг достовірно прискорював у 2,3 рази ($p < 0,05$) перистальтику кишечника по відношенню до групи контрольної патології та відновлював цю дію на рівні інтактного контролю. Цей ефект можна пояснити вмістом дубильних сполук, які входять до екстракту кори осики у таблетках, що співпадає з даними літератури (Т.В. Зинченко и др., 1990).

На моделі експериментального виразкового коліту у щурів, який викликали оцтовою кислотою, спостерігали діарею, слиз і кров у калі, достовірне зменшення маси тіла у тварин КП ($p < 0,05$). Маса тіла тварин, яким у лікувально-профілактичному режимі вводили таблетки «Феносин», майже не відрізнялась від показників ІК наприкінці експерименту. У групі КП спостерігали підвищення температури на 2,7 °C ($p < 0,05$) впродовж 9 діб, що свідчить про розвиток запального процесу у тварин. Введення феносину призводило до зниження ректальної температури ($p < 0,05$) та її нормалізації вже на 4 добу експерименту (37,0 °C). Введення тваринам у лікувально-профілактичному режимі альтану та віс-нолу знижувало температуру тіла на 7 добу експерименту: температура становила 37,1 °C та 37,8 °C ($p < 0,05$), відповідно.

Таким чином, таблетки «Феносин» позитивно впливали на інтегральні показники – масу тіла, зниження температури тіла у тварин з експериментальним виразковим колітом. За показниками жарознижувальної активності таблетки «Феносин» перевищували альтан і віс-нол.

На фоні пошкоджень товстого кишечника, викликаних оцтовою кислотою, спостерігались зміни гематологічних та біохімічних показників. У тварин групи КП було виявлено достовірне зниження в 1,1 рази рівня гемоглобіну, еритроцитів – в 1,3 рази, підвищення загальної кількості лейкоцитів в 1,3 рази та ШОЕ у 1,9 рази ($p < 0,05$) по відношенню до ІК, що підтверджувало виразний запальний процес у кишечнику. Лікувально-профілактичне введення феносину достовірно підвищувало в 1,3 рази кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну – в 1,9 рази ($p < 0,05$) по відношенню до групи КП. Також спостерігалось достовірне зменшення кількості лейкоцитів та нормалізація ШОЕ. Зміни щодо лейкоцитарної формули наприкінці експерименту, що відрізнялись від ІК, були недостовірні. Препарат порівняння альтан також позитивно впливав на гематологічні показники та виявив однакову з феносином активність у відношенні стану периферійної крові. У групі тварин, яких лікували віс-нолом, спостерігались невірогідні зміни щодо стану периферійної крові.

Виразковий коліт супроводжується у тварин порушенням всмоктування заліза у кишечнику та крововиливами, що призводять до гемолізу еритроцитів і залізодефіцитного стану у крові. Показник рівня заліза та трансферину, що є його транспортувальним білком – важливий клініко-діагностичний критерій наявності виразкового процесу у кишечнику (Ю.В. Горгун, 2007, Д.Т. Абдурахманов, 2012).

У групі КП спостерігалось підвищення загальної залізоzv'язувальної здатності (ЗЗЗЗ) сироватки крові тварин. Ненасичена залізоzv'язувальна здатність (НЗЗЗ) сироватки крові також була вірогідно підвищена до ІК, що свідчило про нестачу залізоzv'язуючих продуктів в групі КП ($p < 0,05$). Підвищення ЗЗЗЗ сироватки крові і НЗЗЗ сироватки крові відповідало зниженню рівня заліза у 1,7 рази ($p < 0,05$) зменшенню насичення трансферину на 35 % по відношенню до ІК (60 %) ($p < 0,05$).

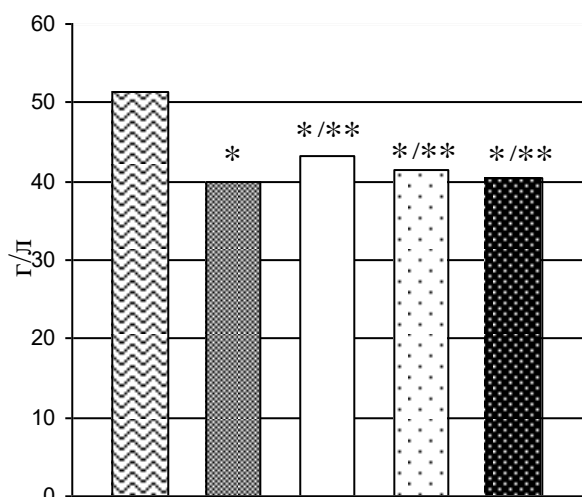
Феносин знижував показники ЗЗЗЗ, НЗЗЗ та достовірно підвищував рівень заліза в сироватці крові у 1,2 рази ($p < 0,05$) та насиченість трансферину на 55 % по відношенню до КП. При цьому відсоток трансферину в сироватці крові не відрізнявся за цим показником від ІК – 54 % і 60 %, відповідно.

Альтан також підвищував рівень заліза в 1,1 рази та збільшував насиченість трансферину на 47 %, але поступався феносину. Віс-нол виявив недостовірний вплив на рівень цих показників.

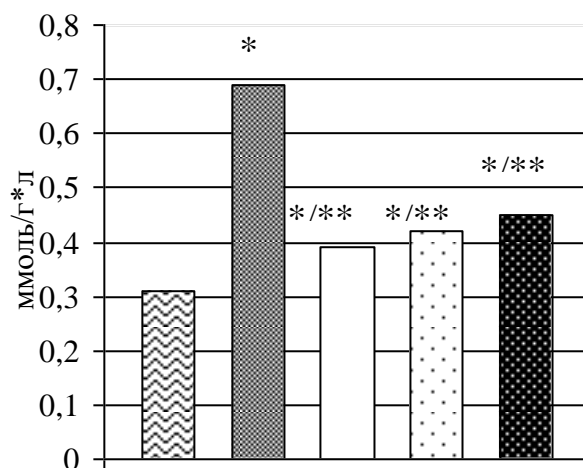
На піку розвитку виразкового коліту спостерігалась зміна біохімічних показників (рис. 5 а, б, в, г). У тварин КП відбувалась гіпопротеїнемія, що була в 1,3 рази ($p < 0,05$) менше у порівнянні з ІК (рис. 5 а). Відбувалась гіперферментемія АлАТ, що була у 2,2 рази ($p < 0,05$) вище, ніж у тварин ІК. Введення феносину у лікувально-профілактичному режимі підвищувало рівень загального білка у 1,1 рази по відношенню до КП та зменшувало активність маркерного фермента цитолізу АлАТ у 1,8 рази ($p < 0,05$), що практично відповідало рівню ІК (рис. 5 а, б). Здатність комбінованих таблеток «Феносин» відновлювати ці показники свідчить на його користь, щодо противиразкової активності. Альтан також виявив противиразкову

дію і достовірно зменшував активність АЛАТ у 1,6 рази ($p < 0,05$), але поступався за цим показником феносину. Віс-нол знижував активність АЛАТ у 0,6 рази та поступався феносину (рис. 5 б).

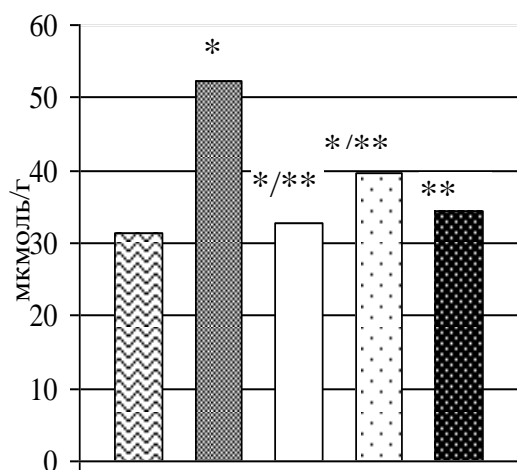
Зниження виразності некротичних та деструктивних змін ділянки слизової оболонки кишечника (СОК) на тлі застосування феносину пояснювалось також пригніченням ПОЛ. На 9-ту добу лікування феносином відбувалось достовірне зменшення вмісту ТБК-активних продуктів у 1,8 рази ($p < 0,05$) у товстому кишечнику відносно групи КП та зростання рівня ВГ у 1,4 рази ($p < 0,05$) (рис. 5 в, г).



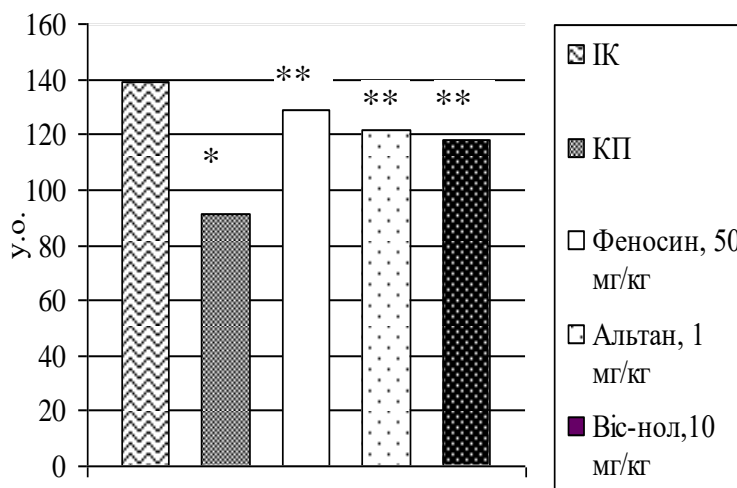
а – вміст загального білка у сироватці крові



б – активність АЛП в сироватці крові



в – вміст ТБК-АП у гомогенаті ділянки товстого кишечника



г – вміст ВГ у гомогенаті ділянки товстого кишечника

Рис. 5. Вплив феносину на біохімічні показники на тлі експериментального коліту

Примітка.*– достовірність відносно групи ІК ($p < 0,05$), **– достовірність відносно групи КП ($p < 0,05$), ***– достовірність відносно групи тварин, якіотримували альтан ($p < 0,05$).

Це можна пояснити цитопротекторними властивостями вісмуту субцитрату та антиоксидантними властивостями БАР екстракту кори осики. У групі тварин, де лікування проводили альтаном та віс-нолом, також спостерігалось достовірне відновлення показників ПОЛ-АОС у порівнянні з групою КП, але поступалися феносину. Таким чином, феносин виявив виразні антиоксидантні властивості і не поступався препарату альтану та перевищував дію віс-нолу (рис. 5 в, г).

З метою підтвердження лікувальної дії таблеток «Феносин» на моделі експериментального коліту проводили гістоморфологічні дослідження ділянки СОТК (рис. 6). У тварин КП підтверджувався розвиток масивного некротичного ураження, яке розповсюджувалось не тільки на слизову, а й на підслизову оболонки товстого кишечника (рис. 6 б, в).

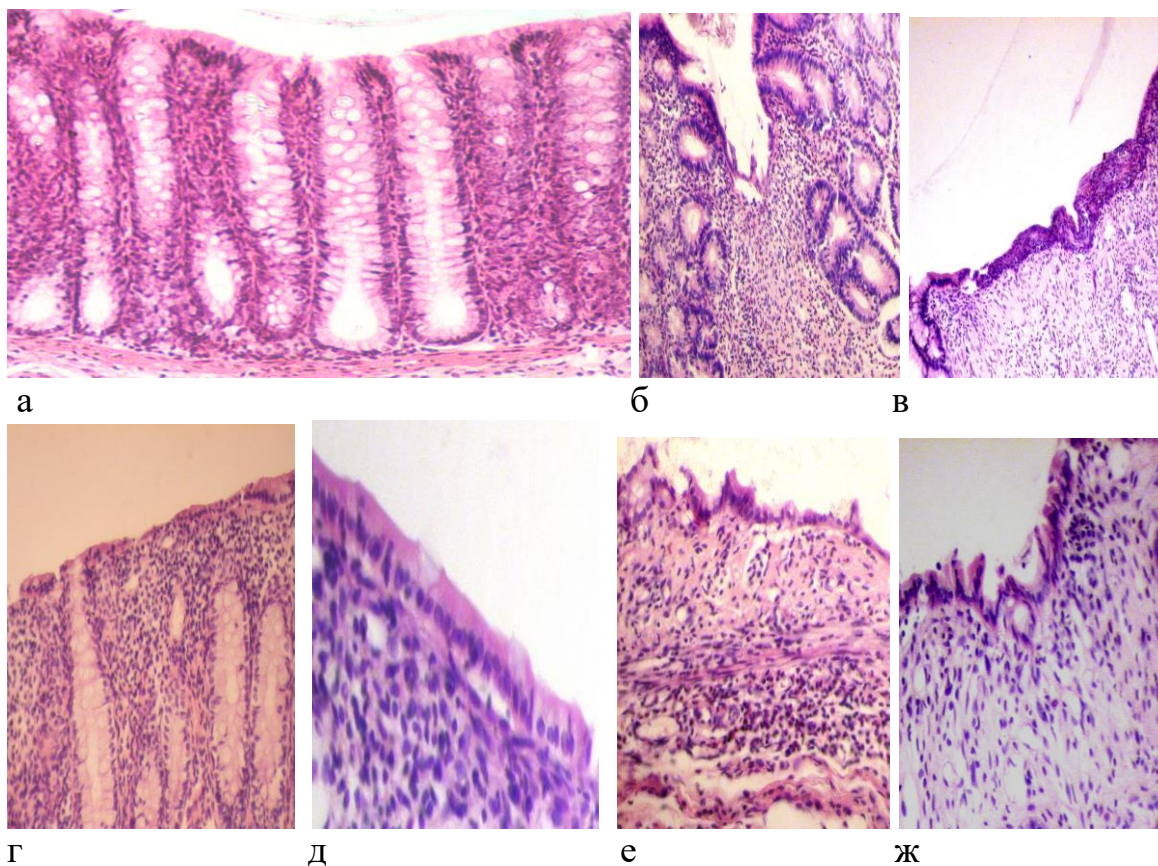


Рис. 6. Гістоморфоструктура ділянки сегменту сигмоподібної кишки щурів на 10 добу експерименту: а – інтактний контроль (нормальний стан слизової оболонки товстої кишки); б, в – контрольна патологія (некроз, набряк, зміни епітелію, мікроабсцеси); г, д – феносин (епітелізація дефекту, наближення стану слизової оболонки до норми); е, ж – альтан (кишкові крипти відсутні, зберігається запалення). Гематоксилін-еозин. х200

Лікувально-профілактичне введення феносину позитивно впливало на морфофункціональний стан СОТК у тварин: підвищувало резистентність слизової оболонки сигмоподібної кишки щурів, щодо запальної дії оцтової кислоти, сприяло відновленню епітелізації дефекту, регенерації строми слизової оболонки (рис. 6г). На відміну від групи КП (рис. 6б, в) спостерігалися новоутворені епітеліальні

клітини, морфологічно доволі повноцінні, та поява келихоподібних клітин (рис. бд). Аналогічне за схемою профілактично-лікувальне введення альтану також підвищувало стійкість слизової оболонки кишкової стінки щодо подразнювальної дії оцтової кислоти, але часто були помітні дрібні, повністю епітелізовані попередні дефекти слизової оболонки, прикриті не зовсім морфологічно повноцінним новоутвореним епітелієм, заповнені різним за щільністю волокнистим рубцем. Кишкові крипти відсутні (рис. бе), натомість виразне запалення зберігається у підслизовому шарі (рис. бж).

Напівкількісна оцінка коригуючого впливу феносину на стан СОТК щурів з виразковим колітом показала, що феносин зменшує структурні порушення у слизовій оболонці досліджуваних сегментів товстої кишки (як глибокі виразкові – у 4,8 рази, так і поверхневі ерозивні в 1,7 рази (40 %) порівняно з КП. Досліджуваний препарат прискорює темпи дозрівання новоутвореної грануляційної тканини у дефектах у 3 рази, сприяє підвищенню морфологічної повноцінності регенерованого епітелію на 31,5 % відносно КП. Під впливом феносину зменшуються запальні процеси у кишкській стінці у 2,2 рази. Препарат порівняння альтан майже однозначно досліджуваному препарату зменшує будь-які структурні порушення у слизовій оболонці товстої кишки, прискорює епітелізацію дефектів, хоча, зрілість грануляцій у дефектах була на рівні КП. Дещо менший за феносин позитивний вплив чинить альтан і на запальну реакцію у тканині, і на відновлення нормального морфологічного стану регенерованого епітелію.

Отже, за сукупністю біохімічних, гематологічних і фармакологічних досліджень встановлені виразні протизапальні, анальгетичні, репаративні, жарознижувальні, мембраностабілізуювальні, антиоксидантні та противиразкові властивості, а гістоморфологічними дослідженнями підтверджено, що використання таблеток «Феносин» обґрунтовує доцільність їх застосування в комплексній терапії виразкових колітів.

На останньому етапі роботи вивчались деякі показники токсичності таблеток, що є необхідною умовою при проведенні доклінічних досліджень лікарських засобів. Згідно з загальноприйнятою токсикологічною класифікацією речовин, таблетки «Феносин» при внутрішньошлунковому введенні належать до V класу токсичності – практично нешкідливих речовини ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) (К.К. Сидоров, 1973). Встановлена відсутність ульцерогенної дії за умов внутрішньошлункового введення тваринам феносину.

Отже, згідно з метою досліджень були проведені дослідження, які свідчать про перспективність подальшого доклінічного і клінічного вивчення таблеток «Феносин» на основі вісмуту субцитрату і екстракту кори осики та подальшого впровадження в клінічну медицину для застосування в комплексній терапії хронічних колітів.

ВИСНОВКИ

Виразкові коліти серед патологій шлунково-кишкового тракту є найбільш важкими захворюваннями, що характеризуються частими рецидивами, системним перебігом, низькою якістю життя хворих і високою летальністю. Відсутність єдиної теорії етіології та патогенезу, а також обмежений асортимент ефективних і

нетоксичних лікарських засобів для лікування колітів ускладнюють їхню фармакотерапію. У зв'язку з цим пошук і створення нових лікарських препаратів на основі субстанцій природного походження для терапії виразкових колітів є актуальним.

У дисертації наведено вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у розробці нового оригінального лікарського засобу на основі екстракту кори осики і вісмуту субцитрату– таблетки «Феносин» з метою їх подальшого впровадження в клінічну медицину для застосування в комплексній терапії виразкових колітів.

1. Встановлено, що за вираженістю протизапальної дії феносин у дозі 50 мг/кг на моделях гострого ексудативного запалення, викликаного карагеніном, недостовірно поступається диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг (54,43 % проти 56,54 %), але перевищує альтан у дозі 1 мг/кг (54,43 % проти 50,53 %); на моделі зимозанового запалення феносин (35,2 %) поступається кверцетину у дозі 5 мг/кг (42,6 %) та перевищує альтан (29,85 %). Протизапальний ефект феносину, ймовірно, зумовлений пригніченням утворення та вивільнення медіаторів запалення – простагландинів, лейкотрієнів, а також здатністю стабілізувати мембрани клітин, що пов'язано з наявністю поліфенольних сполук у діючій речовині – екстракті кори осики.

2. Показано, що на моделі оцтово-кислих корчів феносин перевищував за анальгетичною дією активність препарату порівняння альтану в 1,9 раз ($p < 0,05$) та не поступався метамізолу натрію; в тесті «Гаряча пластина» анальгетична активність феносину недостовірно вище активності метамізолу натрію в 1,1 рази та перевищує активність альтану в 2,6 рази. Жарознижувальна активність феносину в 3,6 рази ($p < 0,05$) перевищує активність альтану та не поступається ацетилсаліцилової кислоті.

3. Доведено, що феносин на моделі скарифікованої рани чинить значну ранозагоювальну дію, яка проявляється достовірним ($p < 0,05$) зниженням площі та збільшенням швидкості загоєння ран. На моделі різаних ран у щурів феносин чинить виразну репаративну дію (37,5 %), яка виявляється зміцненням шкірного рубця в 1,4 рази в порівнянні з контрольною патологією і перевищує дію альтану (30,4 %).

4. На моделі підгострої ацетилсаліцилової виразки шлунка лікувально-профілактичне введення феносину знижує кількість і площу виразок, деструктивні зміни СОШ у 2,4 рази в порівнянні з контрольною патологією та в 1,4 рази в порівнянні з альтаном і в 1,1 рази – з віс-нолом. Противиразкова активність феносину склала 65,1 %, що в 1,3 рази вище за активність альтану (51,9 %) та віс-нолу (59,4 %). Феносин нормалізує рухову активність ШКТ за цих умов.

5. Встановлено, що в умовах гострого експериментального коліту феносин відновлює масу тіла, нормалізує ректальну температуру тварин, чинить виражену лікувально-профілактичну дію, яка виявляється у зменшенні площі виразок у 7,3 рази, ступені пошкодження слизової оболонки товстого кишечника в 3,9 рази по відношенню до КП ($p < 0,05$) та за виразністю протекторних властивостей він не поступається альтану і віс-нолу, а за ступенем прояви регенеруючих властивостей перевищує вищевказані, що підтверджено гістоморфологічними дослідженнями.

6. Доведено, що феносин в умовах експериментального виразкового коліту покращує гематологічні показники (вірогідно зменшує рівень лейкоцитозу в 1,3 рази, відновлює рівень гемоглобіну до рівня інтактних тварин), біохімічні (підвищує вміст загального білка, зменшує активність АЛАТ в 1,8 рази в сироватці крові ($p < 0,05$), знижує вміст ТБК-АП в 1,6 рази і підвищує вміст ВГ в 1,4 рази ($p < 0,05$) у гомогенаті кишки порівняно до контрольної патології), що підтверджено змінами у морфологічній картині зразка кишечника. За впливом на системні показники феносин не поступається препарату порівняння альтану та перевищує дію віс-нолу.

7. Феносин не виявив ульцерогенної дії при внутрішньошлунковому введенні, а за значенням ЛД₅₀ у щурів і мишей відноситься до практично нетоксичних речовин – V клас токсичності за класифікацією К.К. Сидорова.

8. Проведені дослідження свідчать про перспективність подальшого доклінічного і клінічного вивчення таблеток «Феносин» на основі вісмуту субцитрату та екстракту кори осики та подальшого впровадження в клінічну медицину для застосування в комплексній терапії хронічних колітів.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Анас Фаттал. Гепатопротекторная и антиоксидантная активность таблеток из экстракта коры осины / Анас Фаттал, Л.Н. Малоштан, Н.В. Деркач // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 4 (27). – С. 72-76. *(Особистий внесок дисертанта: участь у виконанні експериментальних досліджень, статистичній обробці результатів, підготовці до друку).*
2. Экспериментальное исследование противоязвенной активности феносина на модели ацетилсалициловой язвы желудка у мышей / Н.В. Деркач, Фаттал Анас, Л.Н. Малоштан, Е.Ю. Яценко // Проблеми екології та медичної генетики і клінічної імунології – 2014. – № 4 (124). – С. 154 - 160. *(Особистий внесок дисертанта: участь в розробці схеми проведення наукової роботи, підбір груп тварин, виконання фармакологічних досліджень, участь у систематизації матеріалу та оформленні результатів).*
3. Хромато-мас-спектрометричне дослідження сировини для отримання феносину / Н.В. Бородіна, В.М. Ковальов, А.М. Рудник, Н.В. Деркач, Анас Фаттал // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2014. – № 23(4) . – С. 204 - 211. *(Особистий внесок дисертанта: участь у систематизації матеріалу та оформленні результатів).*
4. Анас Фаттал. Изучение влияния феносина на течение экспериментального язвенного колита у крыс [Электронный ресурс] / Н.В. Деркач, Л.Н. Малоштан, Анас Фаттал // Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание. – 2015. – № 3. – Режим доступа : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1759) *(Особистий внесок дисертанта: участь у розробці схеми проведення наукової роботи, підбір груп тварин, виконання фармакологічних досліджень, участь у систематизації матеріалу та оформленні результатів).*
5. Изучение жаропонижающих и ульцерогенных свойств препарата «Феносин» / Н.В. Деркач, Л.М. Малоштан, Анас Фаттал, Н.В. Бородіна // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – № 3 (38). – С. 68 - 70. *(Особистий внесок*

дисертанта: участь в розробці схеми проведення наукової роботи, підбір груп тварин, виконання фармакологічних досліджень, участь у систематизації матеріалу та оформленні результатів).

6. Анас Фаттал. Анальгетическая активность таблеток коры осины на модели горячей пластины / Анас Фаттал, Н.В. Деркач, Л.М. Малоштан // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих учених, 19-20 квітня 2012 р.: [тези доп.]. – Х. : НФаУ, 2012. – Т. II. – С. 356.
7. Анас Фаттал. Противовоспалительная активность таблеток из экстракта коры осины на модели формалинового воспаления / Анас Фаттал, Н.В. Деркач, Л.Н.Малоштан // Матер. наук.-практ. конф.: [«Сучасні проблеми біологічної хімії»], м. Харків, 17-18 жовтня 2013 р. – Х., 2013. – С. 17-18.
8. Анас Фаттал. Изучение влияния таблеток из экстракта коры осины на моторику ЖКТ / Анас Фаттал, Л.Н. Малоштан, Н.В. Деркач // Матер. нац. конгр.: [«Клінічна фармація: 20 років в Україні»], м. Харків, 22-24 березня 2013р. – Х., 2013. – С.22.
9. Anas Fattal. Antiinflammatory activity of tablets from bark aspen extract on the formalin inflammation model / Anas Fattal, N.V. Derkach // Actual Questions of Development of New Drugs: Abstracts of XX International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students (April 25-26, 2013). – Kh.: Publishing Office, 2013. – P. 147.
10. Anas Fattal. Study antiulcer activity of fenosin / Anas Fattal, N.V. Derkach // Actual Questions of Development of New Drugs : Abstracts of XX International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students.: – Kharkiv, April 22-23 2014. – Kh., NUPh, 2014. – P. 145.
11. Фаттал Анас. Антиэкссудативная активность феносина на модели зимозанового воспаления / Анас Фаттал, Н.В. Деркач, Л.Н. Малоштан // «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» : сб. тез. II междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, посвященной 85-летию КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, 23-24 апреля 2015 г. – Алматы, 2015. – С. 113.
12. Анас Фаттал. Влияние феносина на биохимические показатели системы ПОЛ-АОЗ при экспериментальном язвенном колите у крыс / Н.В. Деркач, Анас Фаттал // «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2015» : сб. тез. докл. 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием / Под ред. проф. О.К. Кулаги, проф. Е.В. Барковского, г. Минск, 15-17 апреля 2015 г. – Мн: БГМУ, 2015. – С. 1594.
13. Анас Фаттал. Изучение антиальтеративной активности феносина на модели трафаретной раны у крыс / Анас Фаттал, Н.В. Деркач // «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» : зб. матер. міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 13-14 лютого 2015 р. – м. Дніпропетровськ, 2015. – С. 86-88.
14. Анас Фаттал. Изучение жаропонижающей активности феносина / Анас Фаттал, В. Криворучко, Н.В. Деркач // Фізіологія медицині, фармації та педагогіці: «Актуальні проблеми та сучасні досягнення» : тез. доп. II Всеукр. студ. наук. конф. за міжнар. участю, м. Харків, 12 травня 2015 р. – Х., 2015. – С. 36-37.
15. Исследование острой токсичности феносина / Анас Фаттал, Н.В. Деркач, Л.Н.Малоштан, Р.Ф. Еременко // Матер. республик. науч.-практич. конф. с

международ. участием [«Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации»]: г. Ташкент 19-20 ноября 2015 г. – Ташкент, 2015. – С. 359-361.

16. Використання рослинного екстракту з кори осики у якості протизапального та противиразкового засобу при лікуванні колітів / Л.М. Малоштан, Н.В. Деркач, Анас Фаттал // Інформ. лист № 280. – 2014. – Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Випуск 30 про нововведення в системі охорони здоров'я. – К., 2014. – 4 с. (*Особистий внесок дисертанта: участь в інформаційному пошуку, виконанні експерименту, підготовці заявки*).

АНОТАЦІЯ

Анас Фаттал. Експериментальне обґрунтування використання таблеток екстракту кори осики при виразкових захворюваннях кишечника. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2016.

Дисертаційна робота присвячена експериментальному вивченню противиразкових властивостей феносину – таблеток на основі вісмуту субцитрату та екстракту кори осики. Встановлено, що в дозі 50 мг/кг феносин виявляє широкий спектр фармакологічної активності. Доведено, що феносин чинить виразну антиексудативну, анальгетичну, жарознижувальну, репаративну, капілярозміцнювальну дію та не поступається препаратам порівняння.

Встановлено, що на моделі ацетилсаліцилової виразки шлунка феносин у дозі 50 мг/кг в лікувальному режимі виявляє гастропротекторну дію, гальмує процеси ПОЛ, позитивно впливає на моторно-евакуаторну функцію кишечника.

На моделі експериментального виразкового коліту феносин у лікувально-профілактичному режимі проявляє протизапальні, противиразкові властивості, нормалізує масу тіла, ректальну температуру тварин, гематологічні та біохімічні показники, а також гальмує процеси ПОЛ та відновлює АОС тварин. Феносин чинить виразну протекторну дію на стан СОТК, підвищує резистентність кишкової стінки та сприяє відновленню СОТК, що підтверджується гістологічними дослідженнями його лікувальних властивостей.

Експериментально доведено, що феносин за токсикологічними показниками згідно з класифікацією К.К. Сидорова відноситься до класу практично нетоксичних речовин та не чинить ульцерогенної дії.

Ключові слова: феносин, екстракт кори осики, вісмуту субцитрат, протизапальні властивості, репаративна дія, виразковий коліт.

АННОТАЦИЯ

Анас Фаттал. Экспериментальное обоснование использования таблеток экстракта коры осины при язвенных заболеваниях кишечника. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков, 2016.

Диссертационная работа посвящена изучению фармакологических свойств феносина – таблеток на основе висмута субцитрата и экстракта коры осины.

Установлено, что феносин в дозе 50 мг/кг проявляет выраженные противовоспалительные свойства. На модели каррагенинового воспаления антиэкссудативный эффект составлял 54,6 %, на модели зимозанового воспаления 35,2 %. Показано, что анальгетическая активность феносина превышает в 1,9-2,6 раз таковую альтана и не уступает метамизолу натрия. Жаропонижающая активность феносина на модели молочной лихорадки не уступает эффекту ацетилсалициловой кислоты и превышает в 3,6 раза активность альтана.

Доказано, что феносин оказывает выраженное ранозаживляющее действие, которое проявляется достоверным ($p < 0,05$) уменьшением пораженной площади и увеличением скорости заживления ран. На модели линейных резаных ран у крыс феносин проявляет репаративное действие (37,5 %), повышает прочность рубца в 1,4 раза в сравнении с контрольной группой животных и превышает активность альтана (30,39 %). Феносин проявляет капилляроукрепляющие и мембраностабилизирующие свойства. Установленные фармакодинамические свойства феносина послужили основанием для его углубленного изучения в качестве противоязвенного средства.

Специфическую активность феносина изучали в условиях модельных патологий. Установлено, что на модели подострой ацетилсалициловой язвы лечебное введение феносина в дозе 50 мг/кг достоверно снижает количество и площадь язв, а также деструктивные изменения слизистой оболочки желудка по сравнению с альтаном и вис-нолом. Эффективность применения таблеток «Феносин» подтверждалось достоверным увеличением содержания общего белка в 1,2 раза, уменьшением активности цитолитических ферментов АлАТ и АсАТ в 1,2 и 1,3 раза, соответственно, а также уменьшением содержания ТБК-АП в 1,6 раз и восстановлением содержания ВГ в 1,2 раза. Выраженную противоязвенную активность феносина можно объяснить, с одной стороны, снижением кислотно-пептической агрессии под влиянием висмута субцитрата, с другой – повышением защитных факторов, способствующих восстановлению СОЖ за счет фенольных соединений, входящих в состав экстракта в таблетках. Феносин нормализует моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта.

В условиях острого экспериментального язвенного колита установлено, что феносин оказывает выраженное лечебно-профилактическое действие, которое проявляется в восстановлении массы тела животных, нормализации температуры, уменьшении площади язв и степени повреждения слизистой оболочки толстого кишечника. Феносин улучшает гематологические показатели: уменьшился показатель СОЭ, снизился лейкоцитоз, нормализовалось количество эритроцитов и уровень гемоглобина. Феносин положительно влиял на биохимические показатели и систему ПОЛ-АОС на фоне экспериментального язвенного колита. Что проявилось увеличением общего белка, уменьшением цитолитических ферментов АлАТ в сыворотке крови животных, снижением ТБК-АП продуктов и повышением ВГ в тканях кишечника ($p < 0,05$).

Системный лечебно-профилактический эффект феносина был подтвержден гистоморфологическими исследованиями, которые свидетельствовали об

уменьшении деструктивно-некротических процессов в СОТК. По выраженности лечебного эффекта комбинированный препарат не уступал препаратам сравнения альтану и вис-нолу, а в некоторых случаях превышал их активность.

При внутрижелудочном введении крысам и мышам в широком диапазоне доз феносин не проявил токсического действия, что позволило отнести его к практически нетоксичным веществам (V класс токсичности согласно классификации К.К. Сидорова).

Полученные данные служат экспериментальным обоснованием для создания на основе висмута субцитрата и экстракта коры осины фитосредства для профилактики и лечения воспалительных заболеваний толстого кишечника.

Ключевые слова: феносин, экстракт коры осины, висмута субцитрат, противовоспалительные свойства, репаративное действие, язвенный колит.

SUMMARY

Anas Fattal. Experimental justification of using of aspen bark extract tablets in ulcer bowel diseases. – As a manuscript.

The thesis for scientific degree of candidate of pharmaceutical sciences, speciality 14.03.05 – Pharmacology. – National University of Pharmacy Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2016.

The thesis deals with the experimental study of antiulcer properties of phenosin – tablets based on bismuth subcitrate and aspen bark extract. It is found that phenosin at a dose of 50 mg/kg detects a wide range of pharmacological activity. It is proved that phenosin has an evident antiexudative, analgesic, antipyretic, reparative and capillaries-stabilising action and is not inferior to reference drug.

It is established that phenosin at a dose of 50 mg/kg detects gastroprotective action, inhibits lipid peroxidation processes, positively influences on motor-evacuation function of the intestine in the acetylsalicylic ulcer model. In experimental model of ulcerative colitis phenosin exhibits anti-inflammatory, anti-ulcer properties, normalizes body weight, rectal temperature of the animals, hematological and biochemical parameters, inhibits lipid peroxidation processes and recovers AOS of animals. Phenosin reveals a marked protective effect on the state of intestine mucous membrane, increases the resistance of the intestinal wall and helps to restore the intestine mucous membrane, as evidenced histological studies of phenosin medicinal properties.

Studying the acute toxicity parameters of phenosin allowed to attribute the investigated substance to practically harmless substances class according to Sidorov K. K. classification and hasn't any local irritative effect.

Key words: phenosin, aspen bark extract, bismuth subcitrate, anti-inflammatory properties, reparative action, ulcerative colitis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ – аланінамінотрансфераза;
АсАТ – аспартатамінотрансфераза;
АОС – антиоксидантний стан;
ВГ – відновлений глутатіон;
ВРО – вільнорадикальне окиснення;
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота;
ІК- інтактний контроль;
КП – контрольна патологія;
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;
РНК – рибонуклеїнова кислота;
СОШ – слизова оболонка шлунка;
СОТК – слизова оболонка товстого кишечника;
ТБК-АП – активні продукти, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою;
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів;
ШКТ – шлунково-кишковий тракт.