

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**УКРАЇНСЬКИЙ
БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**УКРАИНСКИЙ
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**UKRAINIAN
BIOPHARMACEUTICAL
JOURNAL**

Науковий журнал

№3(14) 2011

Виходить 6 разів на рік

Заснований у лютому 2008 р.

УДК 615.015:615.3:615.31

Реєстрація у ВАК України
(протокол № 1-05/01 від 10.02.2010)

УКРАЇНСЬКИЙ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВНИКИ:
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ПП «ФАРМІТЕК»

ВИДАВЕЦЬ:
ПП «ФАРМІТЕК»

Схвалено вченою радою НФаУ
(протокол від 29.04.2011 р. №9)

Головний редактор
Малоштан Л.М., д.б.н., професор

Редакційна колегія:
Бондар В.С., Березнякова А.І., Безуглий В.М., Вороніна Л.М., Галузінська Л.В. (відповідальний секретар), Гладченко О.М., Ковальов В.М., Гризодуб О.І., Гриценко І.С. (науковий консультант), Дедух Н.В., Деримедвідь Л.В., Дроговоз С.М., Загайко А.Л., Залюбовська О.І., Зупанець І.А., Кисличенко В.С., Кравченко В.М., Маслова Н.Ф., Риженко І.М., Таран Т.Г., Самура Б.А., Сахарова Т.С., Стрельников Л.С., Філімонова Н.І., Черних В.П. (головний науковий консультант), Хворост О.П., Тихонов О.І., Тихонова С.О., Ярних Т.Г., Рубан О.А., Гладух Є.В., Яковлева Л.В. (заступник головного редактора)

Редакційна рада:
Гризодуб О.І., Гольцев А.М., Головенко М.Я. (Одеса), Германюк Т.А. (Вінниця), Дев'яткіна Т.О. (Полтава), Краснополський Ю.М., Мамчур В.Й. (Дніпропетровськ), Мікулінський Ю.Ю., Петренко О.Ю., Сеннікова І.Г., Субота Н.П., Чайковський Ю.Б. (Київ), Чекман І.С. (Київ), Корольченко Л.В. (Москва), Сернов Л.М. (Москва)

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №13904-2877Р від 14.04.2008 р.
Тираж 1500 пр. Зам. № 57

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ:
61166, м. Харків, пр. Леніна, 40, а/с 4163
Тел./факс. (057)717-89-00

Віддруковано ТОВ «НТМТ»
АДРЕСА:
61072, м. Харків, пр. Леніна, 58
Свідоцтво суб'єкта друкарської справи
ДК № 1748 від 15.04.04 р.

© НФаУ, ПП «Фармітек», 2011
© «Український біофармацевтичний журнал», 2011
© «Золоті сторінки», 2011

Фармакологія

Рецензенти рубрики:

Дроговоз С.М.,
д. мед. н., професор

Волковой В.А.,
д. мед. н., професор

Риженко І.М.
д. мед. н., професор

Малоштан Л.М.
д. біол. н., професор

Березнякова А.І.
д. мед. н., професор

Тюпка Т.І.
д. мед. н., професор



УДК 576.367:617.72-007.17-547.564.4-092.9

І. А. ЗУПАНЕЦЬ, В. О. ТУЛЯКОВ, С. К. ШЕБЕКО

*Національний фармацевтичний університет**ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України»*

ВПЛИВ ПАРАЦЕТАМОЛУ НА ПРОЦЕСИ АПОПТОЗУ ХОНДРОЦИТІВ В УМОВАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗУ

Стаття присвячена гістохімічному вивченню впливу парацетамолу на процеси апоптозу хондроцитів у суглобовому хрящі щурів з експериментальною кортикостероїдною дистрофією. Відзначено, що дистрофічний процес у хрящовій тканині піддослідних тварин, ініційований введенням надмірно великих доз дексаметазону фосфату, характеризувався значним збільшенням частки хондроцитів, залучених до процесу апоптозу. Зроблено висновок про те, що механізм хондропротекторної активності парацетамолу в значній мірі пов'язаний з його антиапоптичною дією, що зберігає в цілості пул діючих метаболічно активних хондроцитів хрящової тканини синовіальних суглобів.

Ключові слова: апоптоз; парацетамол; остеоартроз; експеримент

ВСТУП

Вперше докази існування апоптозу (АП) були представлені в 1972 р. J. Kerr та ін. [8]. Встановлено, що в клітинах організму існує генетична програма, яка забезпечує визначений за часом життєвий цикл і за певних фізіологічних або патологічних умов включає програму загибелі клітин [2]. АП є загальним механізмом регульованої (запрограмованої) загибелі клітин у нормальних і патологічних процесах [1]. Головну роль у розвитку АП хондроцитів відводять сімейству білків Bcl-2 [10]. До регуляції АП залучені CD45 [7]. Епідермальний чинник зростання, навпаки, оберігає клітини хряща від залучення до процесу АП [11]. Кінцевою точкою розвитку процесу АП є руйнування мембран мітохондрій і утворення так званих гігантських пор [9]. У процесі розвитку АП відзначена регуляція шляхом розвитку зворотного зв'язку. Так, апоптичні клітини виживають шляхом вивільнення антиапоптичного агента сфінгозин-1-фосфату [6].

Під час переходу кількісних змін в якісні при дегенеративному процесі, зокрема при остеоартрозі (ОА), спостерігається активація АП [4]. Практичне застосування знань про АП у теперішній час стоїть на порядку денному в терапії ОА. Так, дистрофічні процеси в хрящі великих суглобів і міжхребцевих дисків супроводжуються активацією АП хондроцитів [12].

Оскільки як показано раніше, парацетамолу в низьких дозах притаманний помірний хондропротекторний ефект, можна припустити, що у взаємодії даного препарату з хрящовою тканиною можуть бути задіяні механізми регулювання АП. Зазначена особливість може бути важливою в рамках розробки нових хондропротекторних засобів.

Метою дослідження було визначення впливу парацетамолу на процеси апоптозу хондроцитів дистрофічного суглобового хряща.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В експерименті була використано 21 білого лабораторного щура-самця з масою тіла 190–210 г лінії Вістар популяції Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету, м. Харків, яких відбирали для досліджень і випадковим чином розподіляли по наступних групах по 7 тварин у кожній: 1) інтактні тварини; 2) контроль патології (модель ОА без лікування); 3) щури з моделлю ОА, яких згодом лікували парацетамолом.

Дослідження здійснювали на моделі кортикостероїдної дистрофії, викликаній внутрішньом'язовим введенням дексаметазону фосфату виробництва фірми «KRKA» (Словенія) в дозі 7 мг/кг 1 раз на тиждень впродовж 4-х тижнів [3]. Парацетамол виробництва фірми «Здоров'я трудящих» (Україна) в дозі 20 мг/кг вводили у вигляді водної суспензії в 1,0 мл фізіологічного розчину щодня внутрішньощлунково впродовж 28-ти діб. На

© І. А. Зупанець, В. О. Туляков, С. К. Шебеко, 2011

56-й день експерименту тварин виводили з досліду декапітацією під ефірним наркозом, після чого у них були забрані колінні суглоби.

Колінні суглоби експериментальних щурів фіксували в 10% нейтральному забуференому розчині формаліну, далі піддавали декальцинації в 10% розчині трилону Б, дегідратації в спиртах зростаючої концентрації і заливали в парафін. Далі виготовляли зрізи, які монтували на предметне скло за допомогою розчину полі-L-лізину. Зрізи депарафінували і піддавали специфічному фарбуванню за допомогою наборів «In Situ Cell Death Detection Kit AP» (Cat. №.11 684 809 910) фірми «Roche» (Німеччина) для виявлення АП. Метод реєстрації ефекту TUNEL (TdT-mediated X-dUTP nick and labeling) заснований на міченні кінця ДНК флюоресцеїн-діуридинтрифосфатом (Ф-ДУТФ) з подальшим визначенням включеного флюоресцеїну з антитілами і візуалізацією антитіл [5].

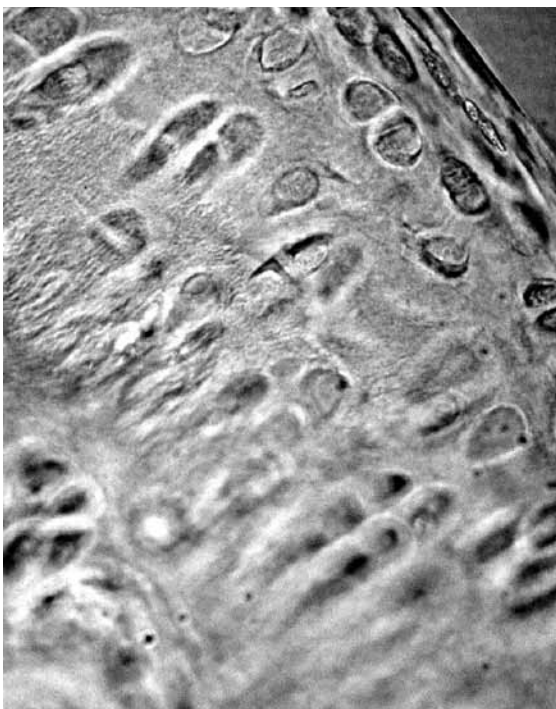
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході роботи готували мікропрепарати з свідомо відсутнім і свідомо присутнім АП-міченням клітин (негативний і позитивний контроль відповідно). Клітини, що мали темне фарбування по периметру ядра в цитоплазмі, реєстрували як АП-позитивні. У негативному контролі подібні клітини були відсутні. В інтактних щурів рівень

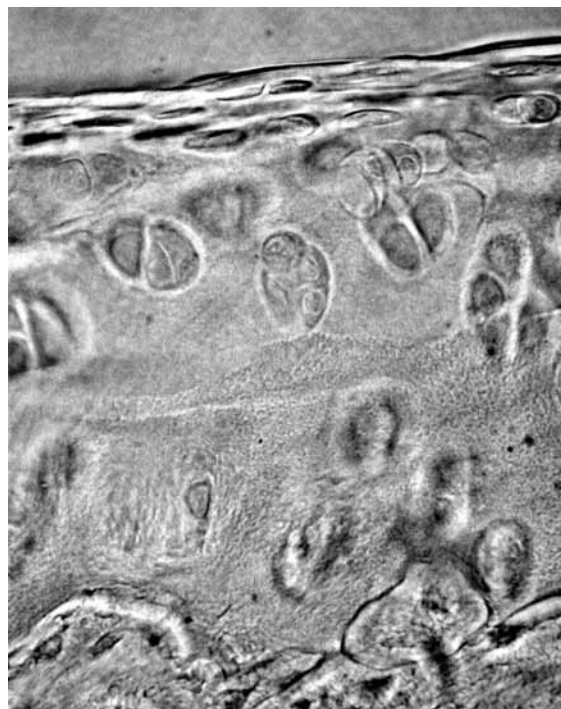
АП клітин суглобового хряща не перевищував 2%. Основна частина хондроцитів відрізнялася позиційною специфічністю і класичною гістоархітектонікою (рис. 1 А, Б). Клітини на ранніх стадіях АП були присутні в одиничних кількостях і характеризувалися фарбуванням по периметру ядра (рис. 1 А). Клітини були з пікнотичними ядрами, фрагментами ядер, запустілі лакуни хондроцитів були відсутні.

Зіставлення рівня АП у інтактних тварин і у тварин з викликаною патологією доводить, що клітинна загибель є важливим фактором, що визначає розвиток остеоартрозу. Після хронічної дії дексаметазону від 50% до 70% хондроцитів знаходилися на тій або іншій стадії АП (рис. 2 А, Б).

Хоча TUNEL-позитивні клітини ідентифікувалися у всіх шарах хряща, переважна більшість з яких була локалізована в проміжному і глибокому шарах. Більшість клітин містила темно забарвлені ядра, по периметру яких чітко фарбувався фрагментований хроматин. У частині клітин фрагменти ДНК виявлялися в цитоплазмі у вигляді темних брилець ядерного хроматину. Спостерігалось порушення зональності розташування клітин суглобового хряща. Часто визначалися порожні лакуни. Іноді з 2-х клітин, що містяться в одній лакуні, одна піддалася АП, інша виглядала нормальною. Можна

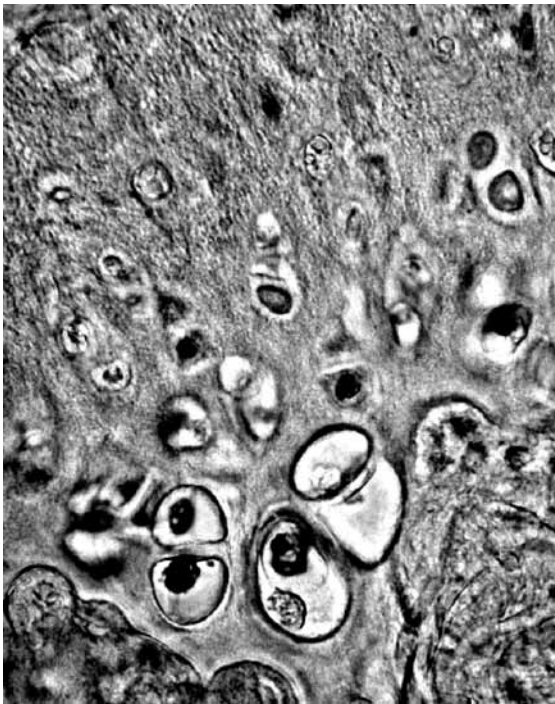


А)

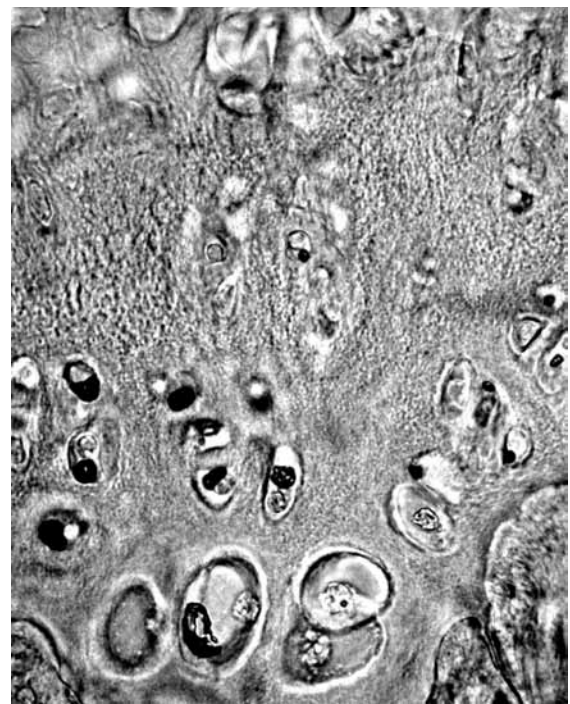


Б)

Рис. 1. Хрящ колінного суглоба інтактних щурів:
А); Б) відсутність апоптичного мічення. TUNEL-реакція. Зб. 250.

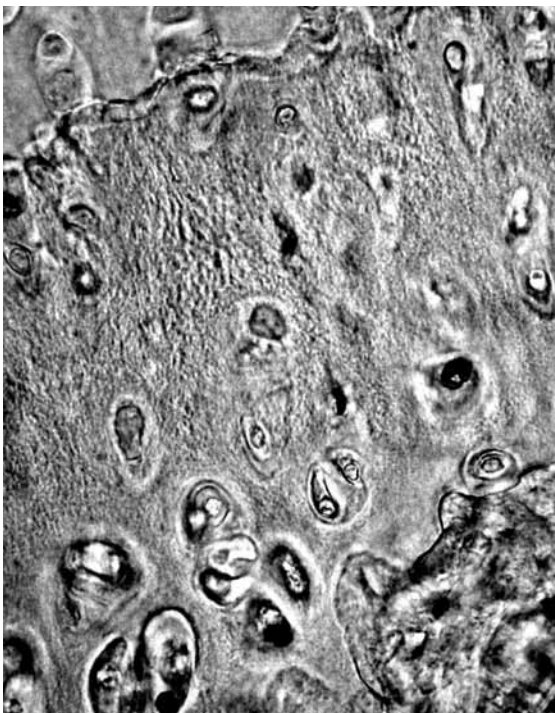


А)

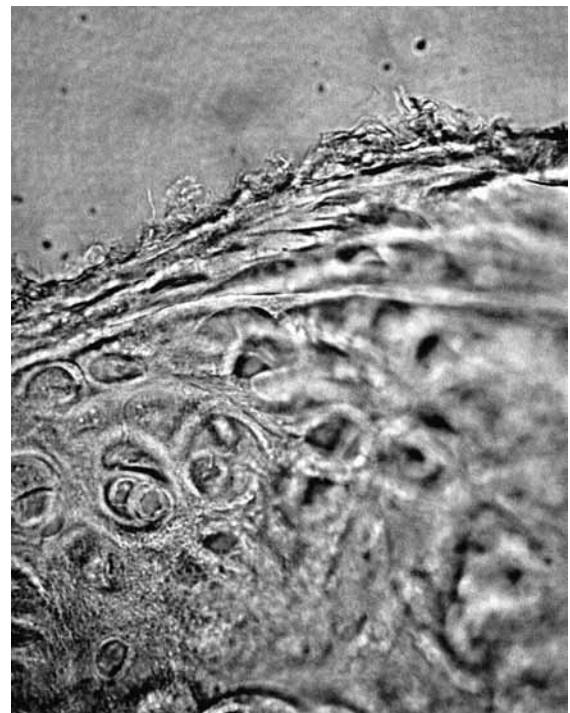


Б)

Рис. 2. Хрящ колінного суглоба контрольних щурів з кортикостероїдною дистрофією сполучної тканини: А) велика частина клітин з апоптичним міченням; утворення ізогенних груп клітин; Б) висока частота апоптичного мічення клітин; руйнування клітинної мембрани частини хондроцитів; утворення ізогенних груп клітин. TUNEL-реакція. Зб. 250.



А)



Б)

Рис. 3. Хрящ колінного суглоба щурів з кортикостероїдною дистрофією сполучної тканини, лікованих парацетамолом: А) три випадки апоптичного мічення хондроцитів на різних стадіях процесу; рідкісне розташування хондроцитів; запустілі лакуні; Б) рідке апоптичне мічення хондроцитів на початкових стадіях процесу; висока щільність клітин хряща; збереження позиційної специфічності. TUNEL-реакція. Зб. 250.

зробити висновок про те, що введення дексаметазону індувало вступ клітин в АП. Розвиток кортикостероїдної дистрофії нагадував стан суглобового хряща у тварин старшої вікової групи. Тобто хронічне передозування дексаметазону викликало дегенеративні зміни хряща по типу прискороного старіння.

Лікування дослідних тварин парацетамолом у дозі 20 мг/кг призводило до сприятливих результатів. Кількість хондроцитів, що вступили в АП, знижувалося при цьому до 26,3 % (рис. 3 А, Б). Як правило, подібні клітини знаходилися на ранніх стадіях АП. У них фарбувалися цілісні незмінені ядра, хоча іноді в препаратах було видно залишки ДНК у цитоплазмі. При цьому гинули хондроцити як поверхневих, так і більш глибоких шарів суглобового хряща. Ступінь забарвлення ядер клітин, що вступили в АП, був помірним, менш вираженим, ніж у позитивному контролі, що свідчить про менше прогресування процесу дроблення ДНК. Спостерігалися запусілі лакуни хондроцитів, проте, в меншій кількості. Щільність хондроцитів була дещо зниженою в порівнянні з таким у інтактних тварин. На деяких мікропрепаратах спостерігалися невеликі безклітинні поля.

На підставі результатів експерименту можна стверджувати, що парацетамол в дослідженій дозі 20 мг/кг при симптоматичній монотерапії ОА чинив помірно сприятливу дію на хрящову тканину, частково пригнічуючи АП хондроцитів, індукований дексаметазоном. Проте частка АП хондроцитів дистрофічного хряща в умовах застосування парацетамолу також залишалася на достатньо високому рівні, що не дозволяє сподіватися на швидке відновлення хрящової тканини навіть при припиненні негативної зовнішньої дії. Це свідчить про те, що для отримання кращих результатів при тривалій терапії ОА парацетамол бажано комбінувати з так званими «повільно діючими симптоматичними препаратами», здатними ефективно пригнічувати процеси АП і стимулювати відновлення матриксу дистрофічної хрящової тканини.

ВИСНОВКИ

1. Моделювання кортикостероїдної дистрофії шляхом хронічного передозування дексаметазону призводило до вираженого збільшення частки апоптичних хондроцитів у хрящі колінних суглобів піддослідних щурів.
2. Парацетамол у дозі 20 мг/кг при щоденному внутрішньошлунковому введенні показав помірний антиапоптичний ефект, який

проявлявся у нейтралізації приблизно половини випадків апоптозу хондроцитів на тлі дегенеративно-дистрофічного ураження суглобів, що дозволяє розглядати даний засіб як хондропозитивний.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Егорова И.Ф. Апоптоз и некроз: взаимоотношение явлений / И.Ф. Егорова, Р.А. Серов // Морфол. — 2004. — Т. 126, № 4. — С. 71-75.
2. Клубова А.Ф. Апоптоз и остеопороз / А.Ф. Клубова, Т.И. Гавриленко, А.И. Дейкун, В.Н. Залесский // Укр. ревматол. журн. — 2000. — № 1. — С. 19-22.
3. Методические рекомендации по экспериментальному исследованию и клиническому изучению противоартрозных (хондромодулирующих) лекарственных средств (издание официальное) / [И.А. Зупанец, Н.А. Корж, Н.В. Дедух и др.]; под ред. д-ра мед. наук, проф. П.И. Середы. — К.-Х.: Изд-во Укр. фарм. академии. — 1999. — 56 с.
4. Apoptosis, Cytotoxicity and Cell Proliferation / Ed. H.J. Rods. — Mannheim: Roche Diagnostics GmbH, 2008. — 180 p.
5. Kerr J.F.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implication in tissue kinetics / J.F.R. Kerr, A.H. Wylie, A.R. Currie // Brit. J. Cancer. — 1972. — Vol. 26, № 4. — P. 239-257.
6. Kroemer G. Mitochondrial Membrane Permeabilization in Cell Death / G. Kroemer, L. Galluzzi, C. Brenner // Physiol. Rev. — 2007. — Vol. 87. — P. 99-163.
7. Liu Z. CD45 regulates apoptosis in peripheral T lymphocytes / [Z. Liu, R. Dawes, S. Petrova et al.] // Int. Immunol. — 2006. — Vol. 18. — P. 959-966.
8. Oshima Y. Pivotal Role of Bcl-2 Family Proteins in the Regulation of Chondrocyte Apoptosis / [Y. Oshima, T. Akiyama, A. Hikita et al.] // J. Biol. Chem. — 2008. — Vol. 283. — P. 26499-26508.
9. Sastry K.S.R. Epidermal Growth Factor Protects Prostate Cancer Cells from Apoptosis by Inducing BAD Phosphorylation via Redundant Signaling Pathways / K.S.R. Sastry, Y. Karpova, G. Kulik // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 281. — P. 27367-27377.
10. Sharma A.K. Activation of apoptotic processes during transition from hypertrophy to heart failure in guinea pigs / A.K. Sharma, S. Dhingra, N. Khaper, P.K. Singal // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2007. — Vol. 293. — P. 1384-1390.

11. Simkin P.A. A biography of the chondrocyte / P.A. Simkin // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — Vol. 67, №8. — P. 1064-1068.
12. Weigert A.M. Apoptotic cells promote macrophage survival by releasing the antiapoptotic mediator sphingosine-1-phosphate / [A.M. Weigert, A. Johann, A. von Knethen et al.] // *Blood.* — 2006. — Vol. 108. — P. 1635-1642.

УДК 576.367:617.72-007.17-547.564.4-092.9

И.А. Зупанец, В.А. Туляков, С.К. Шебеко

**ВЛИЯНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛА НА ПРОЦЕССЫ АПОПТОЗА ХОНДРОЦИТОВ
В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗА**

Статья посвящена гистохимическому изучению влияния парацетамола на процессы апоптоза хондроцитов в суставном хряще крыс с экспериментальной кортикостероидной дистрофией. Отмечено, что дистрофический процесс в хрящевой ткани подопытных животных, инициированный введением избыточно больших доз дексаметазона фосфата, характеризовался значительным увеличением доли хондроцитов, вовлеченных в процесс апоптоза.

Сделан вывод о том, что механизм хондропротекторной активности парацетамола в значительной степени связан с его антиапоптотическим действием, сохраняющим в целостности пул действующих метаболически активных хондроцитов хрящевой ткани синовиальных суставов.

Ключевые слова: апоптоз; парацетамол; остеоартроз; эксперимент

UDC 576.367:617.72-007.17-547.564.4-092.9

I.A. Zupanets, V.A. Tulyakov, S.K. Shebeko

**INFLUENCE OF PARACETAMOL ON APOPTOSIS PROCESSES OF CHONDROCYTES
IN THE CONDITIONS OF THE EXPERIMENTAL OSTEOARTHRISIS DEVELOPMENT**

The article is devoted to the histochemical study of influencing of paracetamol on the processes of apoptosis of chondrocytes in the articular cartilage of rats with experimental steroidal dystrophy. It is marked that the dystrophy process in cartilaginous tissue of experimental animals, initiated by introduction surplus large doses of dexametazone phosphate, was characterized by the considerable increase of stake of the chondrocytes engaged in the process of apoptosis.

The conclusion has been done that the mechanism of chondroprotective activity of paracetamol is largely related to his antiapoptotic action saving in safety pool of active chondrocytes of cartilaginous fabric of synovial joints operating metabolically.

Key words: apoptosis; paracetamol; osteoarthritis; experiment

Адреса для листування:

61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

Кафедра клінічної фармації з фармацевтичною
опікою

Тел. (057) 706-30-67

Надійшла до редакції:

18.04.2011

УДК 615.015:577.15/.17:57.017.732

М.О. Алексєєва, О.О. Алтухов, С.В. Колісник, А.І. Березнякова, В.В. Болотов, І.Ю. Тищенко

*Національний фармацевтичний університет***ЗВ'ЯЗОК «СТРУКТУРА-АНАБОЛІЧНА АКТИВНІСТЬ» У РЯДУ ПОХІДНИХ (2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО-3Н-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)-ОЦТОВИХ КИСЛОТ**

Представлені результати пошуку сполук анаболіків у ряду похідних (2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтових кислот. Виявлена субстанція, яка має виражену анаболічну активність. Для досліджуваного ряду сполук встановлено зв'язок «структура-анаболічна активність».

Ключові слова: анаболічна активність; похідні (2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтових кислот; m. levator ani

ВСТУП

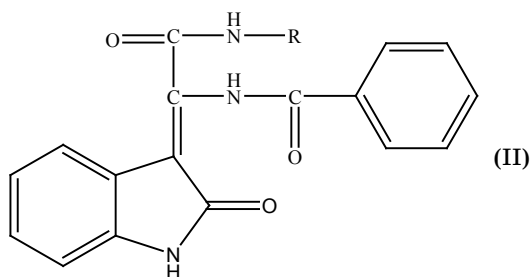
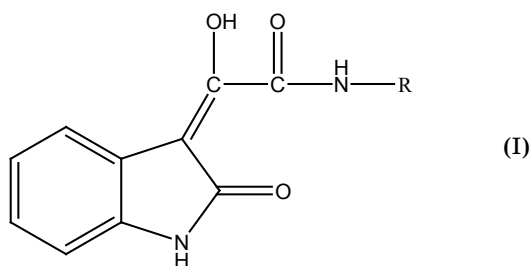
До анаболічних засобів разом з гормонами, коферментами, вітамінами і вітаміноподібними речовинами, амінокислотами та іншим відносять також ноотропи, антигіпоксанти та актопротектори. Деякі препарати з групи ноотропів (ноотропіл, пантогам) мають виражену анаболічну дію і підвищують працездатність. Антигіпоксанти — клас сполук, які підвищують стійкість організму до нестачі кисню. З цієї групи привертає увагу оксипутират натрію як препарат, який має значну анаболічну дію. Актопротектори — група синтетичних препаратів (бемітил), які попереджують розвиток втоми і підвищують працездатність. Безпосередня анаболічна дія актопротекторів на м'язові тканини виражена слабо, однак вони чинять сильну опосередковану дію, так як дозволяють різко підвищити навантаження, які і дають безпосередньо анаболічний ефект. Під дією актопротекторів підвищується вміст глікогену у м'язах, печінці і серці. Актопротектори таким чином є анаболіками непрямої дії.

Сполуки з 2-оксоіндолиновим фрагментом у молекулах є відомою групою біологічно активних сполук, які виявляють високу фармакологічну активність [8,9,11-13]. При проведенні скринінгових досліджень похідних (2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтових кислот були виявлені речовини, яким притаманна висока ноотропна, антигіпоксична і актопротекторна дія [1,2,4-7]. Ця обставина дозволила зробити попередній висновок про можливість наявності у даного класу сполук анаболічної активності.

Мета роботи полягала у виявленні в ряду похідних (2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтових кислот сполук, які проявляють високу анаболічну активність і не чинять андрогенної дії, і встановлення зв'язку між структурою молекули і фармакологічною активністю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом вивчення були похідні 2-гідрокси (2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової (загальна формула (I)) та 2-бензоїламіно-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової (загальна формула (II)) кислот, синтезовані на кафедрі аналітичної хімії НФаУ під керівництвом проф. В.В. Болотова (табл. 1).



Визначення анаболічної активності досліджуваних сполук проводили за методикою Herschberger [10]. Препаратом порівняння був обраний калію оротат, який має анаболічну актив-

**ШИФРИ, ФОРМУЛИ ТА НАЗВИ ДОСЛІДЖУВАНИХ СПОЛУК —
ПОХІДНИХ (2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-ОЦТОВИХ КИСЛОТ**

Шифр субстанції	R	Брутто-формула	Хімічна назва
Похідні 2-гідрокси-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової кислоти (I)			
18	Нафтил	$C_{20}H_{14}N_2O_3$	2-Гідрокси-N-1-нафтил-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)ацетамід
38	CH_2COOH	$C_{12}H_{10}N_2O_5$	N-[2-Гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) ацетил]глїцин
1407	CH_2COOEt	$C_{14}H_{14}N_2O_5$	Етил N-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) ацетил]глїцинат
ГАК	$(CH_2)_3COOH$	$C_{14}H_{14}N_2O_5$	4-[[2-Гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) ацетил]аміно]бутанова кислота
Э-38	$(CH_2)_3COOEt$	$C_{16}H_{18}N_2O_5$	Етил 4-[[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) ацетил]аміно]бутаноат
27	$(CH_2)_2C_6H_5$	$C_{18}H_{16}N_2O_3$	2-Гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-N-(2-фенілетил) ацетамід
Похідні 2-бензоїламіно-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової кислоти (II)			
1g	C_6H_5	$C_{23}H_{17}N_3O_3$	N-[2-аніліно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) етил]бензамід
78g	2,6-Діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідил	$C_{21}H_{15}N_5O_5$	N-[2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) етил]бензамід
46g	CH_3	$C_{18}H_{15}N_3O_3$	N-[2-(метиламіно)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) етил]бензамід
50g	C_6H_{13}	$C_{23}H_{25}N_3O_3$	N-[2-(гексиламіно)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) етил]бензамід
2g	нафтил	$C_{27}H_{19}N_3O_3$	N-[2-(1-нафтиламіно)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) етил]бензамід
30g	4-Гідрокси-1-нафтил	$C_{27}H_{19}N_3O_4$	N-[2-[(4-гідро-1-нафтил)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) етил]бензамід
31g	5-Гідрокси-1-нафтил	$C_{27}H_{19}N_3O_4$	N-[2-[(5-гідро-1-нафтил)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) етил]бензамід
4g	CH_2COOEt	$C_{21}H_{19}N_3O_5$	Етил N-[2-бензоїламіно-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) ацетил]глїцинат

ність, але не виявляє андрогенної дії [3]. Калію оротат як попередник піримідинових основ є загальним стимулятором обмінних процесів, який застосовують при різноманітних захворюваннях, викликаних гострими та хронічними інтоксикаціями, при дистрофії міокарда, прогресуючій м'язовій та аліментарній дистрофії у дітей та іншій патології.

Вивчення анаболічного ефекту досліджуваних речовин проводили на інтактних білих щурятах-самцях предпубертатного періоду масою 55,0–60,0 г. Гонадектомію здійснювали під барбаміловим наркозом (60 мг/кг) в асептичних умовах. Експеримент був проведений на 160 тваринах по 10 щурят у кожній групі.

Контрольна група гонадектомованих тварин отримувала дистильовану воду; друга група — препарат порівняння калію оротат в ефективній дозі 28 мг/кг; інші тварини (14 груп) — досліджувані субстанції у дозі ED₅₀ калію оротату. Введення субстанцій починали одразу після виходу щурят з наркозу.

Основними тестами, за якими були зроблені попередні висновки про наявність або відсутність анаболічної дії, були зміни маси *m. levator ani* та динаміки ваги тіла.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час вивчення наявності анаболічної активності досліджуваних сполук загальних формул (I) і (II) нами встановлено, що активність похідних 2-гідрокси-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової кислоти дещо нижча, ніж у похідних 2-бензоїламіно-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової кислоти. У цій групі найбільш активним виявився (2-фенілетил) ацетамід 27, активність якого наближається до активності калію оротату (табл. 2). Введення в молекулу (I) залишків амінокислот супроводжується спадом анаболічної активності. Бензаміди (II), які містять алкільні залишки, поступаються сполукам, до складу яких входить нафтильний радикал. Введення 2,6-діоксо-1,2,3,6-

АНАБОЛІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ (2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-ОЦТОВИХ КИСЛОТ

Сполука (шифр)	Доза, мг/кг	Гостра токсичність при пероральному введенні	Анаболічна активність			Вага тварин, г	
			вага m. levator ani, мг/100 г маси тіла	вага m. levator ani, %	анаболічна активність, %	на початку експерименту	в кінці експерименту
2g	10,7	6500±352	25,1±0,72	141	37	54,3±2,91	77,9±4,14*
27	10,7	7440±453	23,8±0,93*	134	47	56,3±1,75	81,3±3,41*
78g	10,7	3583±275	26,5±0,7*	144	41	55,4±2,32	79,2±3,71*
Калію оротат	28,0	5200±245	24,3±0,6*	132	41	55,2±2,21	76,3±2,73*
Гонадектомія (контроль)	—	—	18,4±0,7	100	—	56,6±2,71	70,3±3,23*

Примітка: * — достовірність різниці відмінностей по відношенню до контролю складає $p < 0,05$.

тетрагідропіримідилу (сполука 78g) значно збільшує анаболічну активність. Цей амід за рівнем анаболічної дії перевершує калію оротат і є найбільш перспективним у даному ряду сполук. Таким чином, у результаті проведених досліджень виявлена нова хімічна речовина, яка за анаболічною активністю перевищує препарат порівняння.

ВИСНОВКИ

1. Похідні (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти є перспективним класом сполук, які проявляють анаболічну активність.
2. Анаболічна активність похідних 2-гідрокси-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової кислоти дещо нижча, ніж у похідних 2-бензоїламіно-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової кислоти.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Березнякова М.Є. Зв'язок «структура-дія-активність» у ряду похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / М.Є. Березнякова, І.І. Шевцов, Е.Л. Торяник та ін. // Мед. хімія. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 67-71.
2. Кононенко Н.Н. Антигіпоксична та кардіопротекторна дія іноксарилу при різних видах гіпоксичних станів та адреналіновому пошкодженні міокарда / Н.Н. Кононенко, Д.В. Гаман, Т.І. Тюпка // Вісник фармації. — 2011. — №1(65). — С. 59-61.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. — Т.1. — 9-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1984. — С. 603-608.
4. Пат. на винахід № 91166 (2010) Україна // Б.в. — 2010. — № 12.
5. Пат. на винахід № 92646 (2010) Україна // Б.в. — 2010. — № 22.
6. Шатілов О.В., Штриголь С.Ю., Колісник С.В. та ін. Доклінічне вивчення ноотропної активності та супутніх психотропних властивостей похідних 2-оксоіндоліну // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2009. — Т. 9, вип. 2(26). — С. 139-142.
7. Штриголь С.Ю., Стихарний О.О., Колісник С.В. та ін. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти // Вісник фармації. — 2008. — №4 (56). — С. 75-77.
8. Bouchikhi F. Synthesis and antiproliferative activities of isoindigo and azaisoindigo derivatives / F. Bouchikhi, F. Anizon, P. Moreau et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2008. — Vol. 43, №4. — P. 755-762.
9. Chande M.S. Facile synthesis of active antitubercular, cytotoxic and antibacterial agents: a Michael addition approach / M.S. Chande, R.S. Verma, P.A. Barve et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2005. — Vol. 40, №11. — P. 1143-1148.
10. Herschberger L. Myotrophic activity of 19-nortestosterone and other steroids determined by modified levator any muscle method / L. Herschberger, G. Shipley, K. Meyer // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1953. — 83(1). — P. 175-180.
11. McComas C.C. Synthesis and activity of 1-(3-amino-1-phenylpropyl)indolin-2-ones: A new class selective norepinephzine reuptake inhibitors / C.C. McComas, A.T. Vu, P.E. Mahaney et al. // Bioorg. and Med. Chem. Lett. — 2008. — Vol. 18, №18. — P. 4929-4931.

12. Raj A.A. Synthesis, Antimicrobial and Antifungal Activity of a New Class of Spiro Pyrrolidines / A.A.Raj, R.Raghunathan, N.R. Sridevikumari et al. // Bioorg. and Med. Chem. — 2003. — Vol. 11, №3. — P. 407-419.
13. Yong S.R. Synthesis of novel 3'-spirocyclic derivatives and assessment of their cytostatic activities / S.R. Yong, A.T. Ung, S.G. Pyne et al. // Tetrahedron. — 2007. — Vol. 63, №25. — P. 5579-5586.

УДК 615.015:577.15/17:57.017.732

**М.А. Алексеєва, А.А. Алтухов, С.В. Колесник, А.И. Березнякова, В.В. Болотов, И.Ю. Тищенко
СВЯЗЬ «СТРУКТУРА-АНАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ» В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ
(2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-3Н-ИНДОЛ-3-ИЛИДЕН)-УКСУСНЫХ КИСЛОТ**

Представлены результаты поиска анаболиков в ряду производных (2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)-уксусных кислот. Выявлена субстанция, которая имеет выраженную анаболическую активность. Для исследуемого ряда соединений установлена связь «структура-анаболическая активность».

Ключевые слова: анаболическая активность; производные (2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)-уксусной кислоты; m. levator ani

UDC 615.015:577.15/17:57.017.732

**М.А. Alekseeva, А.А. Altukhov, S.V. Kolisnyk, А.I. Bereznyakova, V.V. Bolotov, I.Yu. Tishchenko
CONNECTION «STRUCTURE-ANABOLIC ACTIVITY» IN SERIES OF DERIVATIVES
OF (2-OXO-1,2-DIHYDRO-3N-INDOL-3-YLIDENE)- ACETIC ACIDS**

The results of the search of anabolics in a number of derivatives of 2-oxo-1,2-dihydro-3N-indole-3N-ilyden of acetics acids have been presented. The substance, which has the expressed anabolic activity has been revealed. Connection «structure-anabolic activity» for the researched substances has been established.

Key words: anabolic activity; the derivatives of (2-oxo-1,2-dihydro-3N-indole-3-ilyden) of acetic acids; m. levator ani

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Кафедра патологічної фізіології
Тел. (057) 706-30-66

Надійшла до редакції:
04.05.2011

УДК 615.011:547.857.4

О.П. МАТВІЙЧУК, А.В. ТАРАН, Б.А. САМУРА, М.І. РОМАНЕНКО, Л.В. ЄВСЄВА

*Національний фармацевтичний університет**Запорізький державний медичний університет*

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ СЕРЕД ПОХІДНИХ 7-*n*-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

*Проведено експериментальне дослідження залежності гострої токсичності та діуретичної активності похідних 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну. Найбільшу діуретичну активність виявила сполука № 14 — 7-*n*-метилбензил-8-*n*-бромобензиліденгідразинотеофіліну, яка за 4 години збільшує водний діурез на 153,9% і за діуретичним ефектом перевищує гіпотіазид на 82,6%.*

*Похідні 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою органічних речовин для подальшого цілеспрямованого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних діуретичних препаратів.*

Ключові слова: 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну; гостра токсичність; діуретична активність

ВСТУП

Важливою проблемою нефрології є корекція порушень регуляції стабільності концентрації осмотичноактивних речовин у крові та інших рідинах внутрішнього середовища живого організму. Регуляція швидкості цих процесів рефлекторними механізмами забезпечує точне виконання нирками їх гомеостатичної функції. Підвищення рівня натрію в крові та міжклітинному просторі призводить до підвищення осмотичного тиску, затримки води в тканинах і утворення набряків [2, 12].

Зміни порушення функції нирок в організмі можуть бути внаслідок патологічних процесів, які перебігають у нирках або в інших системах регуляції відповідних функцій та проявляються в набряках, артеріальній гіпертонії, уремії, анемії та ін. Набряки спостерігаються при хворобах різного генезу: артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності, нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності, при ожирінні, нецукровому діабеті [3, 5, 8]. При лікуванні артеріальної гіпертензії використовують комбіновану фармакотерапію: блокатори ангіотензину II (валсартан, ірбесартан) та тіазидних діуретиків (гідрохлортіазид), які сприяють зниженню реабсорбції іонів натрію в проксимальних каналцях нирок, виведенню іонів магнію, кальцію та сечової кислоти [13–17].

Фармакологічна корекція екскреторної функції нирок проводиться за допомогою діуретичних засобів. При лікуванні порушень водно-електролітного балансу поряд з вираженим діуретичним ефектом сечогінні засоби проявляють небажану побічну дію: гіпокаліємію, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, гіперліпідемію, гіперглікемію, азотемію, порушення білкового обміну та ін. [12, 7], які обмежують їх застосування в практичній нефрології.

Нашу увагу привернули похідні 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну, які були синтезовані на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Романенко М.І. [11].

Результати комп'ютерного прогнозу ймовірних видів фармакологічної активності похідних 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну, виконаного за програмою PASS, свідчать про високу вірогідність наявності у них діуретичних властивостей, що стало підставою для проведення даних досліджень.

Робота виконана у рамках наукової програми науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету по проблемі «Створення нових лікарських препаратів» (№ державної реєстрації 0198U007008).

Метою даної роботи є вивчення залежності гострої токсичності та діуретичної активності від хімічної будови похідних 7-*n*-метилбензил-

8-заміщених теофіліну у досліджах на лабораторних тваринах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були 20 уперше синтезованих похідних 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну (табл. 1). Структуру синтезованих сполук підтверджено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів: елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ПМР-, мас-спектрофотометричних досліджень. Чистота синтезованих сполук контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Дослідження гострої токсичності проведені на інтактних білих мишах масою 18–24 г, а LD_{50} обчислювали за методом Кьорбера [9]. Дослідження діуретичної активності проводили на білих щурах лінії Вістар масою 170–190 г за методом Є.Б. Берхіна [1, 9]. При вивченні водного діурезу щурів витримували на постійному раціоні при вільному доступі до води. Перед водним навантаженням тварин витримували протягом 2 годин без їжі та води. Потім щурам

вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду досліджувані речовини в дозі 0,01 LD_{50} у вигляді (3–5)% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Сечу збирали щогодини протягом 4 годин.

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходилися в стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовували для експериментальних і інших наукових цілей [4].

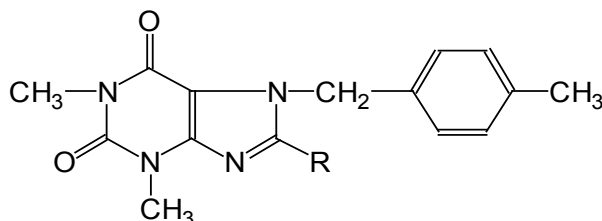
Отримані результати оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики по критерію *t* Стьюдента з використанням програмного забезпечення «Windows-2000» та електронних таблиць Excel [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено (табл. 1), що LD_{50} похідних 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну (спол.1–20) знаходиться в інтервалі від 1255 мг/кг до 2180 мг/кг. Найбільш токсичною виявилась сполука 15

Таблиця 1

ХІМІЧНА БУДОВА І ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ 7-*n*-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ



Сполука, №	Шифр	R (радикал)	LD_{50} (M±m), мг/кг
1	γ-2769	Гідразиний	1930,0±39,7
2	γ-2791	Бензиліденгідразиний	1835,0±19,9
3	γ-2792	<i>n</i> -Метоксибензиліденгідразиний	2065,0±19,8
4	γ-2793	<i>o</i> -Гідроксибензиліденгідразиний	2010,0±36,8
5	γ-2794	(<i>α</i> -Метил)-бензиліденгідразиний	2085,0±18,4
6	γ-2795	<i>n</i> -Хлорбензиліденгідразиний	2015,0±19,9
7	γ-2796	<i>o</i> -Хлорбензиліденгідразиний	1755,0±18,4
8	γ-2797	(<i>α</i> -Метил)- <i>n</i> -метоксибензиліденгідразиний	1685,0±19,9
9	γ-2798	<i>n</i> -Амінодиметилбензиліденгідразиний	2130,0±39,7
10	γ-2799	(<i>α</i> -Метил)- <i>n</i> -гідроксибензиліденгідразиний	2020,0±39,5
11	γ-2802	(2',3'-Дигідроіндолон-2'-іліден-3') гідразиний	1595,0±18,4
12	γ-2803	(5'-Бromo-2',3'дигідроіндолон-2'-іліден-3) гідразиний	1755,0±19,6
13	γ-2805	(3',5'-Диметилпіразоліл-1')	2070,0±39,7
14	γ-2806	<i>n</i> -Бромобензиліденгідразиний	2180,0±36,7
15	γ-2808	(<i>α</i> -Метил)- <i>n</i> -нітробензиліденгідразиний	1255,0±18,4
16	γ-3394	<i>n</i> -Гідроксибензиліденгідразиний	1445,0±18,2
17	γ-3398	<i>n</i> -Фторобензиліденгідразиний	1335,0±19,9
18	γ-3399	<i>n</i> -Етоксibenзиліденгідразиний	1715,0±16,7
19	γ-3401	(Піридин-3'-іл)метиліденгідразиний	1745,0±18,4
20	γ-3402	(Піридин-4'-іл)метиліденгідразиний	1590,0±36,8

(ЛД₅₀ = 1255 мг/кг), яка має (*α*-метил)-*n*-нітробензиліденгідразинний радикал у 8-му положенні молекули 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну. Заміна у 8-му положенні (*α*-метил)-*n*-нітробензиліденгідразинного радикалу (спол. 15) на *n*-фторобензиліденгідразинний (спол. 17), *n*-гідроксибензиліденгідразинний (спол. 16), (піридин-4'-іл)метиліденгідразинний (спол. 20), (2',3'-дигідроіндолон-2'-іліден-3')гідразинний (спол. 11), (*α*-метил)-*n*-метоксибензиліденгідразинний (спол. 8), *n*-етоксибензиліденгідразинний (спол. 18), (5-бromo-2',3'-дигідроіндолон-2'-іліден-3')гідразинний (спол. 12), (піридин-3'-іл)метиліденгідразинний (спол. 19), *o*-хлоробензиліденгідразинний (спол. 7), *o*-гідроксибензиліденгідразинний (спол. 7), бензиліденгідразинний (спол. 2), гідразинний (спол. 1), *o*-гідроксибензиліденгідразинний (спол. 4), *n*-хлоробензиліденгідразинний (спол. 6), хлоробензиліденгідразинний (спол. 10), *n*-метоксибензиліденгідразинний (спол. 3), (*α*-метил)-бензиліденгідразинний (спол. 5) і *n*-амінодиметилбензиліденгідразинний (спол. 9) приводить до зниження гострої токсичності. Найменш токсичною (ЛД₅₀ = 2180 мг/кг) була сполука 14, яка має у 8-му положенні *n*-бромобензиліден-

гідразинний радикал. Згідно з класифікацією К.К.Сидорова [10] всі 20 сполук відносяться до практично нетоксичних речовин.

Більшість похідних 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну виявила діуретичну активність, яка знаходилась в інтервалі від 23,2% до 153,9%. Виражений діуретичний ефект проявила сполука 14, яка має *n*-бромобензиліденгідразинний радикал у 8-му положенні молекули 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну. Вказана речовина в дозі 21,8 мг/кг збільшує діурез на 153,9%. Заміна в 8-му положенні *n*-бромобензиліденгідразинного (спол. № 14) радикалу на гідразинний (спол. № 1), *o*-гідроксибензиліденгідразинний (спол. № 4), *n*-гідроксибензиліденгідразинний (спол. № 16), (*α*-метил)-*n*-нітробензиліденгідразинний (спол. № 15), *o*-хлоробензиліденгідразинний (спол. № 7) та *n*-етоксибензиліденгідразинний (спол. № 18) приводить до зниження діуретичної активності з 153,9% до 86,2%. Введення (2',3'-дигідроіндолон-2'-іліден-3')гідразинного (спол. № 11) та (5'-бromo-2',3'-дигідроіндолон-2'-іліден-3')гідразинного (спол. 12) радикалів у 8-е положення молекули 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну сприяє проявленню антидіуретичної актив-

Таблиця 2

ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ 7-*n*-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ (*n*=7)

Сполука №	Шифр	Доза, мг/кг	Діурез через			
			2 години		4 години	
			(M ± m), мл	% до контролю	(M ± m), мл	% до контролю
1	γ-2769	19,3	2,36±0,10*	177,4	6,81±0,11**	240,6
2	γ-2791	18,4	1,36±0,12	102,3	3,47±0,13*	122,6
3	γ-2792	20,7	1,34±0,13	100,8	3,39±0,12*	119,8
4	γ-2793	20,1	3,13±0,10**	235,3	6,21±0,15*	219,4
5	γ-2794	20,9	1,96±0,09*	147,4	4,64±0,10*	163,9
6	γ-2795	20,2	1,86±0,12*	139,8	5,06±0,15*	178,8
7	γ-2796	17,6	2,67±0,14**	200,8	5,60±0,22*	197,9
8	γ-2797	16,9	1,21±0,12	91,0	3,20±0,14	113,1
9	γ-2798	21,3	1,67±0,13*	125,6	3,71±0,12*	131,1
10	γ-2799	20,2	1,59±0,15	119,5	3,56±0,18*	125,8
11	γ-2802	16,0	0,53±0,12**	39,9	2,43±0,21	85,9
12	γ-2803	17,6	0,36±0,10**	27,1	2,34±0,15	82,7
13	γ-2805	20,7	0,67±0,12*	50,4	3,23±0,13	114,1
14	γ-2806	21,8	2,87±0,12**	215,8	7,17±0,23**	253,4
15	γ-2808	12,6	1,66±0,12*	124,8	5,84±0,19**	206,4
16	γ-3394	14,5	2,63±0,13**	197,7	5,97±0,16**	210,9
17	γ-3398	13,4	2,16±0,11*	162,4	4,41±0,18*	155,8
18	γ-3399	17,2	2,70±0,16**	203,0	5,24±0,19*	185,2
19	γ-3401	17,5	1,56±0,18*	117,3	3,37±0,20	119,1
20	γ-3402	15,9	2,94±0,13**	221,1	5,81±0,23**	205,3
Гіпотіазид		25,0	2,24±0,14*	168,4	4,83±0,16*	170,7
Контроль		–	1,33±0,10	100	2,83±0,16	100

Примітка: Достовірні відмінності: * — $p < 0,05$ та ** — $p < 0,01$ відповідно, в порівнянні з контролем.

ності. Сполуки № 11 та № 12 зменшували діурез на 13,8% та 16,7%, відповідно. Діуретична дія сполуки № 14 перевищує активність гіпотіазиду на 82,6%.

ВИСНОВКИ

1. Найбільший діуретичний ефект виявила сполука № 14 – 7-п-метилбензил-8-п-бромо-бензиліденгідразин, яка збільшує діурез на 153,9% і за діуретичним ефектом перевищує гіпотіазид на 82,6%.
2. Похідні 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою органічних сполук для подальшого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних діуретичних препаратів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Берхин Е.Б. // Хим. фарм. журн. — 1977. — Т.11, №5. — С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики: руковод. для врачей. — М.: Интербук-бизнес, 1993. — 352 с.
3. Дервянченко Л.И. Новейший справочник лекарственных препаратов. — Белгород: Книжный клуб «Клуб семейного досуга», 2008. — С. 199-207.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В.Стефанова. — К.: ВД «Авіценна», 2001. — 528 с.
5. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстремально-го действия диуретиков. — М.: Медицинская книга; Н.Новгород: НГМА, 2000. — 256 с.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Изд-во Новая Волна», 2009. — 1206 с.
8. Наточин Ю.В. // Успехи физиол. наук. — 1988. — Т. 19, № 1. — С. 3-23.
9. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 308-328.
10. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикол. новых пром. хим. в-в. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47-60.
11. Романенко М.І., Шарапова Т.А., Самура Б. А., Шкода О.С. // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матер. VI Нац. з'їзду фармацевтів України. — Х.: Вид-во НФаУ, 2005. — С. 112-113.
12. Шейман Д.А. Патофизиология почки / Пер. с англ. — 2-е изд., испр. — М.-С.Пб.: БИНОМ-Невский Диалект, 1999. — 206 с.
13. Bahlmann L., Pagel H., Klaus S. // Resuscitation. — 2000. — Vol. 47, №1. — P. 191-194.
14. Chrysant S.G. // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. — 2008. — Vol. 6, №3. — P. 305-314.
15. Malacco E., Omboni S. // Adv. Ther. — 2007. — Vol. 24, № 5. — P. 1006-1015.
16. Neldam S., Edwards C. // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2008. — Vol. 10, №8. — P. 612-618.
17. Ofili E.O., Cable G., Neutel J.M. // J. Womens Health. — 2008. — Vol. 17, №6. — P. 931-938.

УДК 615.011:547.857.4

О.П. Матвийчук, А.В. Таран, Б.А. Самура, Н.И. Романенко, Л.В. Евсеєва

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ**7-*n*-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА**

Проведено експериментальне дослідження залежності гострої токсичності та діуретическої активності похідних 7-*n*-метилбензил-8-замещенных теофиллина. Найбільшу діуретическу активність обнаружило соединение № 14 — 7-*n*-метилбензил-8-*n*-бромобензилиденгидразинотеофиллина, которая увеличивает водный диурез на 153,9% и по диуретическому эффекту превышает гипотиазид на 82,6%.

Производные 7-*n*-метилбензил-8-замещенных теофиллина являются перспективной группой органических веществ для последующего проведения целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных диуретических препаратов.

Ключевые слова: 7-*n*-метилбензил-8-замещенные теофиллина; острая токсичность; диуретическая активность

UDC 615.011:547.857.4

O.P. Matviychuk, A.V. Taran, B.A. Samura, N.I. Romanenko, L.V. Evseeva

STUDY OF DEPENDENCE OF ACUTE TOXICITY AND DIURETIC ACTIVITY FROM**CHEMICAL STRUCTURE OF 7-*n*-METHYLBENZYL-8-SUBSTITUTED THEOPHYLLINUM**

Experimental research of dependence of acute toxicity and diuretic activity of derivatives of 7-*n*-methylbenzyl-8-substituted of Theophyllinum has been conducted. The most diuretic activity has compound № 14 — 7-*n*-methylbenzyl-8-*n*-bromobenzylidenhydrazino-Theophyllin, which increases diuresis on 153,9% and by diuretic effect exceeds hypotiazid on 82,6%. Derivatives of 7-*n*-methylbenzyl-8-substituted of Theophyllin are the perspective group of organic substances for the subsequent purposeful synthesis and pharmacological scrining with the aim of creation on their basis effective diuretic drugs.

Key words: 7-*n*-methylbenzyl-8-substituted Theophyllinum; acute toxicity; diuretic activity

Адреса для листування:

61034, м. Харків, вул. Єлізарова, 11, кв.121

Тел. (057) 715-86-69

Надійшла до редакції:

08.04.2011

УДК 615.011:547.857.4

И.В. ТРУТАЕВ

Национальный фармацевтический университет

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОЛИГОПЕПТИДОВ НА АДАПТАЦИОННЫЕ СПОСОБНОСТИ И ВЫНОСЛИВОСТЬ ОРГАНИЗМА НА МОДЕЛИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА У КРЫС

Проведено изучение стресс-корректирующего действия седатина, тимогена и неогена на модели иммобилизационного стресса у крыс. Учтен уровень интенсивности гипертрофии надпочечников и ulcerогенез. Установлено, что все изучаемые олигопептиды, особенно седатин, независимо от доз в пределах 1,0–100,0 мкг/кг в большей или меньшей степени по отдельным характеристикам проявляют выраженное стресс-корректирующее действие.

Ключевые слова: иммобилизационный стресс; адаптационные способности; олигопептиды; седатин; тимоген; неоген

ВСТУПЛЕНИЕ

В современном животноводстве созрела и всё больше развивается проблема хронической дезадаптации организма. Ни совершенствование технологий, ни использование самых современных лекарственных средств не решают даже части проблемы [7, 8, 10].

В результате ряда исследований и широкой практики показано, что современные технологии получения, выращивания и использования высокопродуктивных животных несут стрессогенный характер [11, 12]. Это усугубляется постоянно нарастающим противоречием между высокой продуктивностью и низкой сопротивляемостью организма, особенно высококлассных, элитных особей, пород, линий, кроссов [8, 12]. В итоге возникают, приобретая массовое распространение, стрессовые дезадаптации при разрешающем воздействии патогенной и условно-патогенной микрофлоры, гиподинамии, недостаточности кислорода, субклинических интоксикаций и других факторов, перерастающие в нозологически дифференцируемую патологию [10, 11, 15]. Отсюда с охватом более 50% поголовья возникают болезни системы органов размножения (метриты, маститы, субинволюция матки и др.) коров, свиноматок, желудочно-кишечные (диареи, колибактериоз, сальмонеллёз, дизентерия и др.) и респираторные (в основном инфекционные) болезни телят, поросят, цыплят [1, 3, 9, 13].

Приведённое выше и определяет актуальность расширения арсенала ветеринарных фармакологических средств, снижающих стрессовые дезадаптации и повышающих выносливость, сопротивляемость при изменяющихся условиях и неблагоприятных воздействиях внешней среды [12, 16].

В экспериментальную и клиническую фармакологию всё активнее внедряются природные олигопептиды животного происхождения, их синтетические аналоги и модификаты [3, 5, 14].

Литературные данные свидетельствуют, что олигопептиды малотоксичны, практически безвредны для леченого организма. Их используют в микродозах, соизмеримых с гомеопатическими [1, 3, 8, 10, 16].

Наиболее важной из неспецифических звеньев возникновения и течения нозологически дифференцируемой патологии является стрессовая дезадаптация [2, 7, 11, 15]. Ранее было установлено, что и пластика, и энергетика не оказывают на этот процесс большого влияния, а основным является нарушение регуляторных механизмов [1, 10, 12, 13]. Именно на этом уровне олигопептиды практически управляют всем организмом. С учётом этих предпосылок и других данных о биологической активности природных и синтетических олигопептидов было проведено изучение стресс-корректирующего действия седатина, тимогена и неогена (седатин — аналог конечного пентапептида гормона роста, тимоген — дипептид тимуса, а неоген — трипептид, модифицированный аналог тимо-

© И.В. Трутаев, 2011

гена) на модели иммобилизационного стресса белых крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве модели использовали иммобилизационный стресс у крыс [2, 5, 11, 15]. Опыты проведены на крысах линии Wistar со средней массой тела $180,0 \pm 20,0$ г. Иммобилизацию проводили классическим методом [7, 13, 14, 16].

Животных до начала экстремального воздействия за 14 часов подвергали депривации без лишения доступа к воде. Испытуемые препараты вводили за 1–24 часа (инъекционно) или в течение пяти дней внутрь индивидуально. В этом случае введение препарата прекращали за 24 часа до иммобилизации. Последнюю осуществляли в положении животных лёжа на спине на специальных дощечках путём шдающей фиксации животных за четыре конечности. Продолжительность иммобилизации — 18 часов. Контрольным и интактным животным инъекционно или внутрь вводили стерильный физиологический раствор. Интактных животных содержали рядом в клетках в свободном состоянии.

Классически при иммобилизационном стрессе учитывали степень гипертрофии надпочечников и ulcerogenesis [2, 5, 13, 14, 16]. По этим показателям в бальной системе оценивали глу-

бину течения фазы шока аларм-реакции острого стресса и, соответственно, эффективность изучавшихся фармакологических препаратов.

Для оценки стрессогенного ulcerogenesis желудка промывали, растягивали, просматривали и подсчитывали в нём количество язв, измеряли их диаметр. Также подсчитывали количество точечных и петехиальных кровоизлияний [2, 5, 7, 11].

Результаты экспериментов подвергали методам математической параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считали данные при уровне достоверности $P \leq 0,05$ [4, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении действия синтетических олигопептидов у крыс учитывали их влияние на массу надпочечников у крыс при иммобилизационном стрессе [2, 5, 7, 11].

В табл. 1 приведены данные по влиянию седатина в широком диапазоне доз (от 1,0 до 1000,0 мкг/кг) на изменения массы надпочечников у самцов и самок белых крыс при иммобилизации. На интактных и контрольных животных показано, что все они практически одинаково реагировали на стресс-воздействие, вызываемое путём иммобилизации. Масса надпочечников возрастала на 47,0 %.

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ СЕДАТИНА НА МАССУ НАДПОЧЕЧНИКОВ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

Характеристики массы, г/100 г массы тела	Пол животных		
	самцы	самки	в среднем
Интактный контроль	0,17±0,01	0,32±0,01	0,25±0,01*
Контрольная патология	0,25±0,02*	0,47±0,02*	0,36±0,01*
% к интактному контролю	147,1	146,9	146,9
Седатин, 1,0 мкг/кг			
Масса	0,23±0,01	0,40±0,02	31,5±0,01
% к интактному контролю	135,3	125,0	128,6
% к контрольной патологии	92,0	85,1	87,5
Седатин, 10,0 мкг/кг			
Масса	0,22±0,01	0,38±0,02*	0,30±0,01
% к интактному контролю	129,4	118,7	122,4
% к контрольной патологии	88,0	80,8	83,3
Седатин, 100,0 мкг/кг			
Масса	0,17±0,02*	0,38±0,01*	0,27±0,01*
% к интактному контролю	0,0	118,7	110,2
% к контрольной патологии	68,0	80,8	75,0
Седатин, 1000,0 мкг/кг			
Масса	0,21±0,01	0,38±0,02*	0,29±0,01*
% к интактному контролю	123,5	118,7	118,4
% к контрольной патологии	84,0	890,8	80,5

Примечание: * — отклонение достоверно по отношению к интактному контролю, $P \leq 0,05$.

В дозе 100,0 мкг/кг седатин действовал на изменение массы надпочечников по-разному. Если у самцов по отношению к интакту препарат полностью предупреждал гипертрофию, то у самок такого влияния не наблюдалось. При действии седатина в дозе 10,0 мкг/кг, надпочечники увеличивались в массе в процессе иммобилизации на 18,7 %. По отношению же к контрольным крысам самцы более чувствительны к препарату, чем самки на 12,8 %.

Анализ средних данных показывает, что оптимальной стресс-протекторной дозой седатина при остром иммобилизационном стрессе является 100,0 мкг/кг массы тела однократно парентерально.

Влияние тимогена на изменения массы надпочечников при иммобилизационном стрессе отражено на рис. 1.

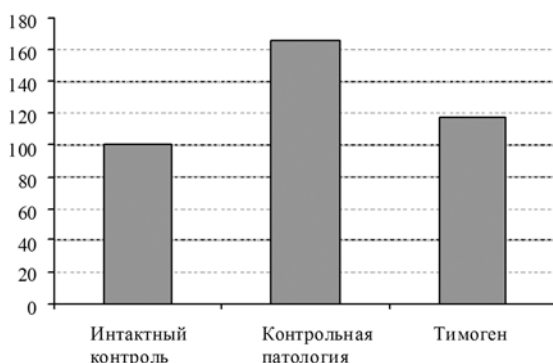


Рис. 1. Влияние тимогена в дозе 10,0 мкг/кг на массу надпочечников при иммобилизационном стрессе, в % к интактному контролю.

Экспериментальные данные показали, что тимоген проявляет стресс-протекторное действие. Применение тимогена способствовало уменьшению гипертрофии надпочечников на 42,8 % по сравнению с контролем.

Результаты влияния неогена на реакцию надпочечников при иммобилизационном стрессе приведены в табл. 2.

Опыты показали, что неоген способствовал снижению гипертрофии надпочечников. Оптимальный эффект наблюдали при применении препарата в дозе 10,0 мкг/кг. Увеличение массы надпочечников по сравнению с интактом составляло всего 10,0 %, а с контролем — уменьшение на 26,7%.

Таким образом, экспериментально доказано, что изучаемые синтетические ди-, три- и пентапептид проявляют выраженное стресс-протекторное действие и в зависимости от препарата и дозы на 13,0–43,0% способствуют предупреждению гипертрофии надпочечников на фоне иммобилизационного стресса при 47,0 % их гипертрофии у контрольных животных. Наибольшее защитное действие в предупреждении гипертрофии надпочечников при иммобилизационном стрессе проявляет тимоген в дозе 10,0 мкг/кг.

Оценка стресс-корректорной активности изучаемых синтетических олигопептидов по уровню их влияния на язвообразование в желудках у белых крыс показала, что язвы желудка и кровоизлияния были случайными и единичными.

Таблица 2

МАССА НАДПОЧЕЧНИКОВ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ НЕОГЕНА

Масса надпочечников, г/100 г массы тела	Показатели у самцов
Интактный контроль	0,20±0,01
Контрольная патология	0,30±0,02
% к интактному контролю	153,7**
Неоген, 1,0 мкг/кг	
Масса	0,27±0,01*
% к интактному контролю	135,0
% к контрольной патологии	90,0
Неоген, 10,0 мкг/кг	
Масса	0,22±0,01
% к интактному контролю	110,0
% к контрольной патологии	73,3
Неоген, 100,0 мкг/кг	
Масса	0,25±0,01*
% к интактному контролю	125,0
% к контрольной патологии	83,3**

Примечание: * — отклонение достоверно по отношению к интактному контролю, $P \leq 0,05$;

** — отклонение достоверно по отношению к контрольной патологии, $P \leq 0,05$

Иммобилизация вызывала у них интенсивное язвообразование, достигающее 80,0% (рис. 2). Среднее количество язв в желудке колебалось в больших пределах и составляло от 10 до 20. Как правило, поверхностных язв было больше, чем глубоких. Их длина достигала в отдельных случаях 15 мм, а диаметр — 5 мм. Как правило, язвообразование сопровождалось кровоизлияниями. В основном они были поверхностными. Соотношение поверхностных и глубоких язв у контрольных крыс практически не изменялось и составляло 1,59, а у опытных — 1,57.

Седатин в дозе 1,0 мкг/кг способствовал существенному снижению ulcerогенеза (рис. 2). Например, количество поражённых животных по сравнению с контролем уменьшалось в 1,8 раза. Уменьшились длина и диаметр язв; в 1,5 раза — глубоких поражений. Под его влиянием уменьшались размеры язв. Средняя длина язв уменьшалась на 38,3%, а их диаметр — также на 38,3%. Параллельно с уменьшением ulcerогенеза под влиянием седатина уменьшалось количество кровоизлияний и смягчалось их качество. Так, среднее количество кровоизлияний на одно животное уменьшилось в 2,1 раза. Если соотношение точечных кровоизлияний к петехиальным в контроле составило 1,7, то в опыте — 2,8.

Применение седатина в дозе 10,0 мкг/кг способствовало резкому снижению язвообразования у стрессированных животных. Две язвы были обнаружены только у одной крысы. Они были небольшого размера и поверхностными. У этой же и ещё одной крысы было обнаружено по одному точечному кровоизлиянию. Седатин в дозах 100,0 и 1000,0 мкг/кг способствовал полному предотвращению ulcerогенеза, вызываемого иммобилизационным стрессом.

Опыты показали, что ди- и трипептид в дозах 10,0 и 100,0 мкг/кг проявляют антиulcerогенное действие при иммобилизационном стрессе (рис. 2). Так, неоген в дозе 10,0 мкг/кг в 2 раза уменьшал поражаемость крыс язвами, а тимоген в дозе 100,0 мкг/кг — в 1,8 раза. Препараты существенно, в 2,4–2,8 раза способствовали уменьшению количества язв, в 3,6–4,9 раза — глубины поражения, в 1,5–2,0 раза — обширности. Практически не возникали кровоизлияния.

Таким образом, оценка по тесту стрессогенного ulcerогенеза показала, что изучаемые пептиды проявляют протективный эффект. Однако его степень зависит от препарата, его дозы, различных сторон поражения (рис. 2). Наиболее высокую антиulcerогенную активность проявляет седатин. Уже в дозе 1,0 мкг/кг его эффективность сравнима с таковой неогена и тимогена в дозах 10,0 и 100,0 мкг/кг.

По основным показателям ulcerогенеза как сами препараты, так и их разные дозы проявляли различающуюся активность. Например, седатин в дозе 10,0 мкг/кг способствовал уменьшению степени поражения на 87,5%, а обширности язв (длина окружности) — на 46,8% (рис. 2). При этом все язвы были только поверхностными. Неоген в той же дозе проявлял значительно более низкую активность. Степень поражения уменьшалась лишь на 50,0%, глубина язв — на 79,4%. Применение тимогена в дозе 100,0 мкг/кг было менее эффективно, чем седатина и неогена. Хотя иммобилизация крыс на его фоне не сопровождалась кровоизлияниями.

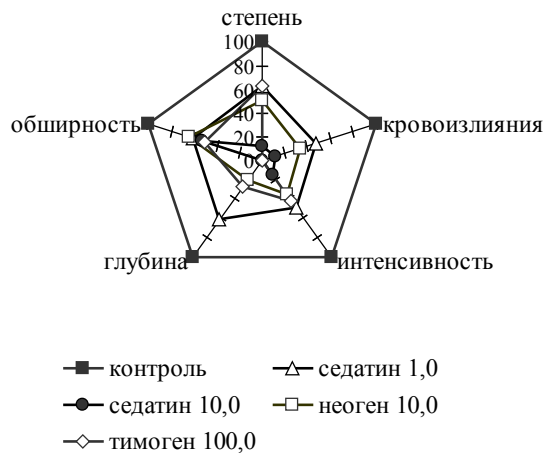


Рис. 2. Стрессогенный ulcerогенез на фоне применения синтетических олигопептидов.

Можно отметить, что обширность язв при применении всех трёх пептидов независимо от доз была на уровне 50,0% по сравнению с контролем и колебалась в пределах 10,0%.

Таким образом, экспериментально доказано, что при иммобилизационном стрессе изучаемые олигопептиды в 2 раза и более снижали ulcerогенез в желудке, а седатин в дозе 100,0 мкг/кг полностью предотвращал стрессогенный ulcerогенез.

ВЫВОДЫ

1. На модели иммобилизационного стресса белых крыс установлено, что тимоген, неоген и седатин обладают стресс-корректорным действием, которое выражается в тенденции проявления защитной активности у тимогена и неогена и выраженным стресс-корректорным действием у седатина.
2. Установлено, что олигопептиды в зависимости от препарата и дозы на 13,0–43,0% способствуют предупреждению гипертрофии надпочечников на фоне иммобилизационного стресса при 47,0% их гипертрофии

- у контрольных животных. Наибольшее защитное действие проявляет тимоген в дозе 10,0 мкг/кг.
3. Результаты исследований показали, что при иммобилизационном стрессе ульцерогенез в желудке у группы животных контрольной патологии достигал 90,0 % степени поражения, интенсивность поражения — 15 язв на животное, существенно обширность и их глубина. Изучаемые олигопептиды в 2 раза и более снижали это явление, а седатин в дозе 100,0 мкг/кг полностью предотвращал стрессогенный ульцерогенез.
 4. Олигопептиды (тимоген, неоген и седатин) являются перспективными стресс-корректорными средствами, увеличивающими адаптационные способности и выносливость организма при состояниях стрессовой дезадаптации.
 7. Малинин В.В. Механизмы действия синтетических пептидных тимомиметиков: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — С.Пб., 2001. — 35 с.
 8. Мещеряков Н.П. Сравнительная экспериментальная фармакология и клиническое применение адаптогенов в ветеринарии: дис. ... докт. ветеринар. наук. — Воронеж, 2004. — 458 с.
 9. Одинак М.М. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе / М.М. Одинак, Н.В. Цыган. — С.Пб.: Наука, 2005. — 312 с.
 10. Трутаев И.В. Липидный обмен у животных и влияние на него синтетического олигопептида седатина / И.В. Трутаев, В.С. Бузлама // Сб. тр.: Современные проблемы ветеринарной терапии и диагностики болезней животных [матер. юбилейной Междунар. научно-практ. конф. ветеринарных терапевтов и диагностов, посвящ. 90-летию со дня рожд. Кабыша А.А.]. — Троицк, 17–19 мая 2007. — С. 110-111.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Аюшиев О.Д. Участие пептидов кровяных пластинок в реакциях иммуногенеза и тромбоцитопоза / О.Д. Аюшиев, Б.И. Кузник, Т.Р.Юхно // Intern. J. on Immunorehabilitation: [abstr. of the VI Intern. Congr. of Immunorehabilitation] Эйлат. — May, 2000. — Vol. 2, №2. — P. 48.
2. Бузлама В.С. Экспресс-биотест. Биологический мониторинг экологических систем: [метод. рекоменд.] / В.С. Бузлама, Ю.Т. Титов, Г.А. Востроилова и др. — Воронеж, 1997. — 11 с.
3. Громова О.А. Структурный анализ и ферментативная антиокислительная активность нейрометаболических препаратов природного происхождения: церебролизина, церебролизата, билобила и актовегина / О.А. Громова, О.М. Панасенко // Микроэлементы в медицине. — 2001. — Т.2, №1. — С. 23-27.
4. Иванов Ю.И. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам / Ю.И. Иванов, Р.Н. Погорелюк. — М.: Медицина, 1990. — 224 с.
5. Коркушко О.В. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения / О.В. Коркушко, В.Х. Хавинсон, Г.М. Бутенко и др. // С.Пб.: Наука, 2002. — 202 с.
6. Лапач С.М. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях із застосуванням Excel / С.М. Лапач, А.В. Чубенко, П.М. Бабич. — К.: Моріон, 2001. — 408 с.
11. Фатеева Л.В. Механизмы стресс-протекторного действия коротких пептидов у крыс разного возраста: дис. ... канд. мед. наук. — С.Пб., 2002. — 144 с.
12. Шахов А.Г. Концепция эколого-адаптационной теории возникновения, развития массовой патологии и защиты здоровья животных в сельскохозяйственном производстве / [А.Г. Шахов, В.С. Бузлама, В.Т. Самохин и др.]. — М.: Росинформагротех, 2000. — 41 с.
13. Birkmayer W. Increased life expectancy resulting from L. Deprenyl addition to Madopar treatment in Parkinson's disease: a long-term study / W. Birkmayer, J. Knoll, P. Rieder // J. Neurol. Transmiss. — 1985. — Vol. 64. — P. 113-127.
14. Combs C.K. Identification of Microglial Signal Transduction Pathways Mediating a Neurotoxic Response to Amyloidogenic Fragments of beta-amiloid and Prior Proteins / [C.K. Combs, D.E. Jhonson, S.B. Cannady et al.] // J. of Neurosci. — 1999. — Vol. 19, №3. — P. 928-939.
15. Lee R. Prostaglandin E2 Stimulates Amyloid Precursor Protein Gene Expression: [Inhibition by Immunosuppressants] / R. Lee, S. Knapp, R. Wurtman // J. Neurosci. — 1999. — Vol. 19, №3. — P. 940-947.
16. Ooka H. Effects of chronic hyperthyroidism on lifespan of the rat / H. Ooka, T. Shinkai // Mech. Aging Dev. — 1986. — Vol. 33. — P. 275-282.

УДК 615.451.16::581.45:54.02:54-116

I.B. Трутаєв

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СИНТЕТИЧНИХ ОЛІГОПЕПТИДІВ НА АДАПТАЦІЙНУ ЗДАТНІСТЬ ТА ВИТРИВАЛІСТЬ ОРГАНІЗМУ НА МОДЕЛІ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ

Проведено вивчення стрес-коректорної дії седативну, тимогену та неогену на моделі іммобілізаційного стресу у щурів. Враховано рівень інтенсивності гіпертрофії наднирників і ульцерогенез. Встановлено, що всі досліджувані олігопептиди, особливо седатин, незалежно від дози у межах 1,0–100,0 мкг/кг у більшому або меншому ступені за окремими характеристиками виявляють виразну стрес-коректорну дію.

Ключові слова: іммобілізаційний стрес; адаптаційна здатність; олігопептиди; седатин; тимоген; неоген

UDC 615.451.16::581.45:54.02:54-116

I.V. Trutaev

THE EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF SYNTETIC OLYGOPEPTIDE ON ADAPTATION AND TOLERANCE OF ORGANISM ON THE MODEL OF IMOBILIZATION STRESS OF RATS

One of the most non-specific parts of the flow and nosological differentiated pathology is stressful maladjustment. Using these assumptions and other data of the biological activity of natural and synthetic oligopeptides the stress-correction action of sedatin, thymogen and neogene was studied on the model of immobilization stress of white rats.

The adrenal gland hypertrophy and ulcerogenesis were studied under the influence of immobilization stress. By these indicators during the phase of shock depth alarm-reaction of acute stress was evaluated and, therefore, the effectiveness of pharmacological agents was studied.

Key words: immobilizative stress; adaptive property; oligopeptides; sedatin; thymogen; neogene

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.

Кафедра фізіології

Тел. (057) 715-86-69

Надійшла до редакції:

28.04.2011

УДК 615.014.24:582.635.3-035.27]-099

І.І. МЕДВІДЬ, Л.С. ФІРА

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НАСТОЙКИ З ЛИСТЯ ЧОРНОЇ ШОВКОВИЦІ

В експерименті на щурах обох статей проведено вивчення гострої токсичності настойки з листя чорної шовковиці. Встановлено, що ця лікарська форма відноситься до VI класу токсичності — нешкідливі речовини, що дає можливість подальшого вивчення її фармакологічних властивостей з метою використання в клініці як антиоксидантного та гепатопротекторного засобу при токсичних та медикаментозних ураженнях печінки.

Ключові слова: шовковиця чорна; настойка; гостра токсичність

ВСТУП

Створення нових ефективних препаратів на основі рослинної сировини є актуальним і пріоритетним напрямком сучасної фармації. Однією з важливих характеристик рослинних лікарських засобів є їх безпечність. Ліки рослинного походження є вельми привабливими для споживання, саме тому нашу увагу привернула лікарська форма з листя шовковиці чорної — 40% спиртова настойка.

Завданням нашої роботи було вивчення фармакологічних властивостей 40% спиртової настойки з листя шовковиці чорної з метою обґрунтування її нешкідливості шляхом визначення гострої токсичності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою визначення LD_{50} та відтворення клініки гострого отруєння гостру токсичність 40% спиртової настойки шовковиці вивчали відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [1] на щурах обох статей за умов одноразового внутрішньошлункового введення. Шлях введення обраний згідно з запропонованою лікарською формою — спиртовою настоячкою. За даними літератури LD_{50} спирту етилового ректифікованого найвищої очистки при внутрішньошлунковому введенні щурам становить 8,6 мл/кг [2], а максимально переносима доза спирту етилового для внутрішньошлункового введення щурам складає 17–20 мл/кг [3]. Значення доз обирали згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України та літературними даними щодо гострої токсичності спирту етилового для лабораторних тварин [1–3], в яких зазначено, що при виборі доз для внутрішньошлункового введення рідких лікарських форм

з низькою концентрацією діючої речовини, зокрема настоек, обмежуючим показником при виборі дози для внутрішньошлункового введення є максимально допустимий об'єм: для щурів він становить 20 мл/кг, якщо при цьому не спостерігається загибелі, а введення більшої дози, як правило, є недоцільним.

Зважаючи на вищенаведене, для проведення дослідження нами була обрана доза 40% спиртової настойки шовковиці 20 мл/кг, яку вводили одноразово внутрішньошлунково статевозрілим щурам самцям та самкам з масою тіла 180–200±20 г. З метою диференціювання можливих токсичних ефектів спирту етилового та біологічно активних речовин шовковиці і визначення впливу 40% спиртової настойки шовковиці на організм щурів самців та самиць їх стан порівнювали з групами щурів обох статей:

- контролю №1, яким вводили еквівалентну кількість питної води;
- контролю №2, яким вводили еквівалентну кількість спирту етилового відповідної концентрації;
- контролю №3, яким вводили 40% спиртову настойку шовковиці випарену (розраховану на групу тварин спиртову настойку шовковиці в дозі 20 мл/кг випарювали до майже сухого залишку, в якому залишались біологічно активні речовини шовковиці адекватні її вмісту в настійці. Потім залишок розчиняли в еквівалентній кількості води та вводили тваринам).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після введення препаратів за тваринами спостерігали протягом 14 днів та оцінювали загальний стан тварин, летальність, динаміку маси тіла тварин, а після закінчення дослідження після виведення тварин з експерименту проводили

© І.І. Медвідь, Л.С. Фіра, 2011

макроскопічну оцінку стану внутрішніх органів та систем і розраховували масові коефіцієнти внутрішніх органів. Отримані експериментальні дані статистично обробляли методом варіаційної статистики за допомогою статистичної програми Statistica 6.0. При застосуванні методу математичної статистики був прийнятий рівень значущості $p < 0,05$. Для отримання статистичних висновків при порівнянні статистичних виборок відносних перемінних, після того, як однофакторний дисперсійний аналіз (або дисперсійний аналіз для експериментів з даними, які повторюються ANOVA MR) виявив відмінності між експериментальними групами, використовували критерій Ньюмана-Кейлса [4–5]. Результати наведені в табл. 1–5.

Аналіз результатів дослідження гострої токсичності 40% спиртової настойки шовковиці (табл. 1–5). Установлено, що після одноразового внутрішньошлункового введення тваринам груп контролю №1 (питна вода) та контролю №3 (40% спиртова настойка шовковиці випарена) в дозі 20 мл/кг (табл.1) ознак інтоксикації в день введення та протягом 14 діб у щурів обох статей не виявлено: тварини були охайними, активними, реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігали, рефлекторна збудливість була збережена. Споживання води та їжі щурами в цих груп було в нормі. Загибелі тварин протягом всього періоду спостереження не зареєстровано (табл. 2).

Після одноразового внутрішньошлункового введення тваринам 40% спирту етилового (контроль № 2) та 40 % спиртової настойки шовковиці в дозі 20 мл/кг (табл.1) у щурів обох статей протягом першої доби спостерігали ознаки алкогольного сп'яніння: порушення координації рухів, сонливість, заторможеність, неадекватну реакцію на звукові і світлові подразники. На другий день та протягом 14 діб цих ознак більше не спостерігали. Починаючи з 2-ї доби та до кінця спостереження, фізіологічний стан щурів цих груп не відрізнявся від інтактних тварин груп контролю №1. Не зареєстровано загибелі тварин протягом всього періоду спостереження (табл. 2). Згідно з методикою вивчення гострої токсичності [1] для оцінки токсичного впливу потенційних лікарських засобів на організм проводили дослідження динаміки маси тіла тварин всіх досліджуваних груп (табл. 3). Установлено, що у щурів обох статей після одноразового внутрішньошлункового введення 40% спирту етилового (контроль №2), 40% спиртової настойки шовковиці випареної (контроль № 3), 40% спиртової настойки шовковиці та у групах інтактних тварин (контроль №1) протягом терміну спостереження відбувається збільшення маси тіла відносно вихідних даних (табл. 3).

Після закінчення експерименту та виведення тварин з досліду евтаназією був проведений розтин, макроскопічний огляд внутрішніх органів та визначена їх маса, що дало змогу розрахувати інтегральний показник — масовий коефіцієнт внутрішніх органів.

Таблиця 1

РАНДОМІЗАЦІЯ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ З ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ 40% СПИРТОВОЇ НАСТОЙКИ ШОВКОВИЦІ

Умови досліджу	Доза, мл/кг	Кількість щурів	
		самці	самки
Контроль № 1, питна вода	20,0	6	6
Контроль № 2, 40% спирт етиловий	20,0	6	6
Контроль № 3, 40% СНШ, випарена	20,0	6	6
40% СНШ	20,0	6	6

Таблиця 2

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ 40% СПИРТОВОЇ НАСТОЙКИ ШОВКОВИЦІ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ БІЛИМ ЩУРАМ ОБОХ СТАТЕЙ

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Самці	Самки
		спостережуваний ефект, кількість загиблих тварин/ загальна кількість тварин у групі	спостережуваний ефект, кількість загиблих тварин/ загальна кількість тварин у групі
Контроль № 1, питна вода	20,0	0/6	0/6
Контроль № 2, 40% спирт етиловий	20,0	0/6	0/6
Контроль № 3, 40% СНШ, випарена	20,0	0/6	0/6
40% СНШ	20,0	0/6	0/6

Таблиця 3

**ДИНАМІКА МАСИ ТІЛА ЩУРІВ ОБОХ СТАТЕЙ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ
ВНУТРІШНЬОПЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ ПРИ ВИВЧЕННІ ГОСТРОЇ
ТОКСИЧНОСТІ 40% СПИРТОВОЇ НАСТОЙКИ ШОВКОВИЦІ**

Умови досліджу	Вихідні дані	3 дні, г	7 днів, г	14 днів, г
Самці				
Контроль № 1, питна вода	202,5±3,82	205,0±2,89	211,7±1,67	221,7±1,67*
Контроль № 2, 40% спирт етиловий	205,0±4,47	208,3±3,57	217,5±2,50	227,5±2,50*
Контроль № 3, 40% СНШ, випарена	199,17±5,39	201,7±4,77	215,0±4,08	228,3±4,01*
40% СНШ	203,3±6,01	205,8±6,38	214,2±5,23	225,0±4,65*
Самки				
Контроль № 1, питна вода	200,0±5,33	200,8±4,55	206,7±3,33	217,5±3,10*
Контроль № 2, 40% спирт етиловий	210,0±4,65	210,8±3,96	215,8±3,52	218,3±3,57**
Контроль № 3, 40% СНШ, випарена	202,5±6,55	208,3±6,54	217,5±6,16	223,3±4,94*
40% СНШ	205,0±6,32	207,5±6,29	215,8±6,64	224,2±5,69*

Примітки: * — відхилення показника достовірне щодо вихідних даних, $p \leq 0,05$;

** — відхилення показника прямує до вірогідного щодо вихідних даних, $P > 0,05$

Таблиця 4

**МАСОВІ КОЕФІЦІЄНТИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ-САМЦІВ ПРИ
ОДНОРАЗОВОМУ ВНУТРІШНЬОПЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ ПРИ ВИВЧЕННІ
ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ 40% СПИРТОВОЇ НАСТОЙКИ ШОВКОВИЦІ**

Умови досліджу		Контроль №1, питна вода	Контроль №2, 40% спирт етиловий	Контроль №3, 40% СНШ, випарена	40% СНШ
Печінка		3,63±0,01	3,57±0,02	3,57±0,06	3,60±0,09
Нирки	права	0,31±0,01	0,31±0,01	0,30±0,01	0,29±0,01
	ліва	0,31±0,01	0,31±0,01	0,30±0,01	0,29±0,01
Серце		0,36±0,01	0,36±0,01	0,35±0,02	0,35±0,01
Легені		0,75±0,01	0,75±0,02	0,75±0,01	0,77±0,02
Селезінка		0,37±0,02	0,37±0,02	0,35±0,01	0,35±0,01
Наднирники		0,029±0,001	0,030±0,001	0,029±0,002	0,030±0,001
Тимус		0,132±0,009	0,112±0,010	0,126±0,015	0,119±0,010
Сім'яники	правий	0,54±0,01	0,56±0,01	0,56±0,01	0,55±0,01
	лівий	0,55±0,01	0,57±0,01	0,56±0,01	0,55±0,01

Таблиця 5

**МАСОВІ КОЕФІЦІЄНТИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ-САМОК ПРИ
ОДНОРАЗОВОМУ ВНУТРІШНЬОПЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ ПРИ ВИВЧЕННІ
ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ 40% СПИРТОВОЇ НАСТОЙКИ ШОВКОВИЦІ**

Умови досліджу		Контроль №1, питна вода	Контроль №2, 40% спирт етиловий	Контроль №3, 40% СНШ, випарена	40% СНШ
Печінка		2,96±0,06	2,86±0,14	2,97±0,10	3,02±0,15
Нирки	права	0,28±0,01	0,28±0,01	0,28±0,01	0,27±0,01
	ліва	0,27±0,01	0,27±0,01	0,28±0,01	0,27±0,01
Серце		0,30±0,01	0,30±0,01	0,30±0,01	0,29±0,01
Легені		0,69±0,03	0,73±0,05	0,74±0,03	0,69±0,04
Селезінка		0,39±0,03	0,39±0,02	0,40±0,02	0,39±0,03
Наднирники		0,032±0,002	0,028±0,001	0,031±0,002	0,031±0,002
Тимус		0,109±0,009	0,114±0,016	0,111±0,012	0,116±0,008

Під час розтину всі тварини мали охайний шерстний покрив, незмінені слизові оболонки природних отворів. Підшкірні лімфовузли звичайні за розміром та на дотик. В очеревинній порожнині спостерігали незмінені серозні покриви очеревини. Поверхня печінки, нирок та наднирників гладенька. Колір, форма, розмір органів звичайний. Вузликових утворень не відмічено. Підшлункова залоза сірваторожевого кольору гілко-тяжистого вигляду. Селезінка повнокровна, пружна. Слизова оболонка шлунка з вираженим рельєфом складок. Орган зберігає характерну анатомічну структуру. Слизова оболонка кишечника не змінена. Вміст кишечника відповідає його відділам. У щурів-самців сім'яники, передміхурова залоза звичайного вигляду. В грудній порожнині всі органи розташовані анатомічно правильно. М'яз серця на розрізі темно-червоний, трохи волокнистий, однорідний. Легені повітряні, листки плеври не змінені. Вилочкова залоза (тимус) без особливостей. Лімфатичні вузли грудної та очеревинної порожнини на вигляд не змінені. Аналіз наведених у табл. 4 і 5 масових коефіцієнтів внутрішніх органів щурів обох статей після одноразового внутрішньошлункового введення 40% спирту етилового (контроль № 2), 40% спиртової настоянки шовковиці випареної (контроль № 3), 40% спиртової настоянки шовковиці та у групах інтактних тварин (контроль № 1) підтверджує відсутність патологічних змін у функціональному стані дослідних тварин у порівнянні з інтактними (табл. 4, 5).

ВИСНОВКИ

Отже, зважаючи на вищенаведені результати дослідження та на рекомендації ДФЦ МОЗ Ук-

раїни [1], встановлення середньолетальної дози 40% спиртової настоянки шовковиці є неможливим, так як внутрішньошлункове введення в максимально вводимій щурам дозі 20 мл/кг не призвело до смерті або якихось патологічних змін з боку функціонального стану організму щурів. Тому настоянку шовковиці можна віднести до VI класу токсичності — нешкідливі речовини.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. КОМПЕНДИУМ 2010 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова // <http://www.compendium.com.ua/info/8157/zao-lektravy-arfazetin>.
2. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: [справ.] / Под ред. В.В.Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — С. 122, 179-180.
3. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2000. — С. 349-354.
4. Полторац В.В., Горбенко Н.І. Экспериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів // Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. О.В. Стефанова. — К., 2001. — С. 396-408.
5. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР. — 1979. — Т. 247, № 6. — С. 1513-1516.

УДК 615.014.24:582.635.3-035.27]-099

И.И. Медвидь, Л.С. Фира

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НАСТОЙКИ ИЗ ЛИСТЬЕВ ЧЕРНОЙ ШЕЛКОВИЦЫ

В эксперименте на крысах обоего пола проведено изучение острой токсичности настойки из листьев черной шелковицы. Установлено, что данная лекарственная форма относится к VI классу токсичности — безвредные вещества, что дает возможность дальнейшего изучения ее фармакологических свойств с целью использования в клинике как антиоксидантного и гепатопротекторного средства при токсических и медикаментозных поражениях печени.

Ключевые слова: шелковица черная; настойка; острая токсичность

UDC 615.014.24:582.635.3-035.27]-099

I.I. Medvid, L.S. Fira

INVESTIGATION OF THE MULBERRY LEAVES TINCTURE ACUTE TOXICITY

In the experiment on rats of both sexes the study of the black mulberry leaves tincture acute toxicity was conducted. It is found that the dosage form refers to the VI class of toxicity — a harmless substance, what makes possible further study of its pharmacological properties for the usage in the clinical practice as an antioxidant and hepatoprotective agent by medicinal and toxic liver damages.

Key words: black mulberry; tincture; acute toxicity

Адреса для листування:
e-mail: ludafira@mail.ru

Надійшла до редакції:
07.04.2011

УДК 616.89-008.442:615.454.1:615.276

А.В. БЕРЕЗНЯКОВ, С.Б. ПОПОВ

Національний фармацевтичний університет

ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОЇ ГОНАДОТРОПНОЇ ТА ЕМБРІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ МАЗІ «ГЛІТАЦИД»

Вивчена гонадотропна дія мазі «Глітацид» на основі сухого екстракту солодки. Показано, що мазь «Глітацид» не чинять гонадотоксичної дії та негативного впливу на репродуктивну функцію щурів.

Ключові слова: гонадотоксична дія; репродуктивна функція; мазь «Глітацид»

ВСТУП

Погіршення екологічного стану довкілля, його забруднення навколодовкілля різними хімічними тератогенами, мутагенами є наслідком панування людини над природою, але й безперечно відбивається на її здоров'ї і, насамперед, на процесах репродукції людини та проявляється у послаблення статевої потенції, безпліддя чоловіків і жінок, порушенні перебігу вагітності, зокрема такими явищами як передчасні пологи, викидні, народження дітей з різноманітними стигмами дизембриогенезу [1, 4]. Сполуки, які оточують нас, підвищують вже високий відсоток ембріотоксичності. Аналіз світової і вітчизняної літератури свідчить, що гонадотоксична дія деяких чинників обумовлена їх мутагенною здатністю, остання, в свою чергу, поєднується з ембріотоксичною дією. Тому тестування ембріотоксичної та гонадотоксичної дії лікарських засобів є одним із заходів профілактики ембріопатій та вроджених аномалій розвитку людини [4, 5, 6, 8].

Метою даної роботи було вивчення можливої гонадотоксичної дії мазі «Глітацид» на основі сухого екстракту солоди.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження гонадотропної дії мазі «Глітацид» проводили на статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г згідно з методологічними вказівками щодо вивчення гонадотоксичної дії нових лікарських препаратів [2]. Тварин поділили на дві групи по 10 щурів у кожній. Дослідна група — щури-самці, яким протягом 48 діб (період сперматогенезу, тобто період перед першим поділом сперматогоніїв і виштовхуванням сперматозоїдів із

сім'яника) один раз на добу в один і той же час на поверхню шкіри наносили мазь максимальною дозою 200 мг/кг. Другій групі тварин (контрольна група) протягом такого ж часу наносили мазеву основу без активної діючої речовини. Евтаназію всіх тварин проводили декапітацією під наркозом на 49-у добу. Морфологічну обробку матеріалу здійснювали за загальноприйнятим методом [2, 3]. Тварин утримували за стандартних умов віварію при сталій температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі. Всі маніпуляції, що спричиняють біль, проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно) згідно з міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986).

Для оцінки стану статевих залоз використовували функціональні та морфологічні показники [2]. При зовнішньому огляді сім'яників звертали увагу на наявність чи відсутність запальних змін, атрофії, стану кровонаповнення, вивчали відношення розміру сім'яників до маси тіла. Для характеристики функціонального стану сперматозоїдів на склі у вологій камері визначали витривалість по відношенню до рН середовища (кислотна резистентність), осмотичну стійкість, концентрацію сперматозоїдів у камері Горяєва та кількість дегенеративних і мертвих сперматозоїдів.

Стан сім'яутворюючого епітелію тварин вивчали за кількісною оцінкою структурно-функціональних елементів сім'яників, на підставі якої розраховували індекс сперматогенезу. Для цієї мети підраховували в 100 каналцях відносну кількість каналів з 12-ою стадією мейозу, відносну кількість каналців із злущеним сперматогенним епітелієм і в 20 каналцях — число

нормальних сперматозоїдів у каналці. Індекс сперматогенезу визначали за формулою:

$$I = \frac{A}{100},$$

де: А — кількість шарів сперматогенного епітелію, виявлена в кожному каналці; 100 — число підрахованих каналців.

При підрахунку кількості шарів сперматогенного епітелію фіксували в каналцях наявність сперматогоніїв, сперматозоїдів 1 і 2-го порядку. Індекс сперматогенезу визначали за 4-бальною системою, де кожен шар — 1 бал (табл. 1).

Експерименти щодо вивчення впливу мазі «Глітацид» на репродуктивну функцію проводили на білих нелінійних щурах-самцях і самках масою 200–220 г. Тварин поділили на три групи по 10 щурів у кожній. Щурам-самцям 1 групи та щурам-самкам 2 групи наносили «Глітацид» дозою 200 мг/кг — вища доза, при якій не відмічали загибелі самців і самок та не розвивалися видимі ознаки інтоксикації. Самцям мазь наносили протягом 60 днів — терміну, необхідного для повного сперматогенезу з дозріванням сперматозоїдів у каналцях придатка. Самкам мазь наносили впродовж 30 днів — термін, необхідний для оогенезу — розвитку фолікулів до стадії Граафова пухирця. Після завершення введення препарату самців спаровували з інтактними самками, які мали нормальний естральний цикл, а самок — відповідно зі здоровими самцями. Інтактним контролем

були самці (спарені з інтактними самками — 3 група), яким протягом того ж терміну нанесли мазь такого ж об'єму без активної дії субстанції. Самок підсаджували до самців у стадії проеструс у відношенні 2:1 на два естральні цикли. Запліднення реєстрували за допомогою вагінальних мазків. Початком вагітності вважали день визначення сперматозоїдів у піхвовому мазку.

Кількість вагітних самок у групі стала показником здатності самців до запліднення чи здатності до зачаття в самок. Евтаназію самок проводили декапітацією під наркозом на 20-й день вагітності. При розтині підраховували кількість живих плодів і тих, що загинули, кількість жовтих тіл, місць імплантації у матці. На підставі цих даних визначали рівень перед — і постімплантаційної смертності зародків, а для оцінки плодючості вираховували індекс плодючості та індекс вагітності [2] (табл. 2). Всі одержані результати піддавали математичному аналізу з використанням *t* критерію Стьюдента [7]. В усіх випадках різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати експериментів наведені в табл. 1, 2. Дані, представлені в табл. 1, свідчать про те, що мазь «Глітацид» не виявляє гонадотропної дії, оскільки не чинить патологічного впливу на функціональний стан сперматозоїдів і не змінює розмір, масу та коефіцієнт маси сім'яників.

Таблиця 1

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ МАЗЬ «ГЛІТАЦИД» (n = 10)

Показники	Контрольна група тварин	Щури, яким наносили мазь «Глітацид»
Функціональні		
Рухливість сперматозоїдів	197,05 ± 8,74	198,11 ± 4,00
Концентрація сперматозоїдів	6,2 ± 0,50	6,92 ± 0,78
Осмотична резистентність, %	4,12 ± 0,2	4,01 ± 0,03
Кислотна резистентність	6,41 ± 0,22	6,62 ± 0,01
Патологічні форми сперматозоїдів, %	0,50 ± 0,19	0,48 ± 0,12
Мертві сперматозоїди, %	13,33 ± 0,92	13,01 ± 0,67
Морфологічні		
Індекс сперматогенезу (бали)	4,01 ± 0,62	4,33 ± 0,15
Нормальні сперматогонії, %	39,69 ± 1,48	37,12 ± 0,83
Канальці зі злущеним епітелієм, %	3,91 ± 0,25	3,32 ± 0,5
Канальці з 12-ою стадією мейозу, %	3,1 ± 0,34	3,12 ± 0,2
Макроскопічні		
Довжина сім'яників, см	3,06 ± 0,04	3,12 ± 0,06
Маса сім'яників, г	3,09 ± 0,05	2,12 ± 0,06
лівий	2,76 ± 0,09	2,72 ± 0,08
правий	2,75 ± 0,08	2,69 ± 0,08
Коефіцієнт сім'яників за масою, %	0,44 ± 0,03	0,46 ± 0,03

ВПЛИВ МАЗІ «ГЛІТАЦИД» НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ САМИЦЬ ЩУРІВ (n = 10)

Показники (на 1 самку)	Групи тварин		
	1	2	3
Число жовтих тіл	9,82±0,61	9,35±0,32	9,61±0,11
Число місць імплантації	9,26±0,48	8,88±0,51	9,0±0,50
Число живих ембріонів	9,36±0,47	8,92±0,40	9,02±0,33
Число вагітних самок	1,81±0,11	1,80±0,14	1,62±0,2
Передімплантаційна загибель, %	2,92	1,99	3,14
Постімплантаційна загибель, %	3,26	4,13	3,65
Індекс вагітності	90	85	85
Індекс плодючості	100	100	100
Число мертвих ембріонів	0,29±0,1	0,35±0,1	0,33±0,1

Аналіз результатів, наведених у табл. 2, дозволяє зробити висновок, що «Глітацид» не чинить негативного впливу на репродуктивну функцію щурів. Про це свідчить відсутність вірогідної різниці у тварин дослідної та контрольної груп між кількістю жовтих тіл у яєчниках, місць імплантації у матці та живих і мертвих плодів.

ВИСНОВКИ

Мазь «Глітацид» дозою 200 мг/кг не виявляє гонадотоксичної дії і не чинить негативного впливу на репродуктивну функцію щурів.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Баріляк І.Р. Аналіз механізмів патогенного діяння антидіабетических сульфаниламидов на ембріональне розвитие крыс: дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1967. — 212 с.
2. Баріляк І.Р., Неумержицька Л.В. Вивчення гонадотропної дії нових лікарських засобів та їх впливу на репродуктивну функцію тварин. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекоменда.] / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К., 2001. — С. 139-152.
3. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высш. шк., 1991. — 228 с.
4. Дыбан А.П. Раннее развитие млекопитающих. — Л.: Наука, 1988. — 228 с.
5. Принципы оценки риска для потомства в связи с воздействием химических веществ в период беременности: Современное издание программы ООН по Международной организации труда и Всемирной организации здравоохранения. — М.: Медицина, 1988. — 155 с.
6. Проблемы нормы в токсикологии: [Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы] / Под ред. И.М. Трахтенберга. — 2-е изд. — М.: Медицина, 1991. — 203 с.
7. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Статистические методы оценки достоверности результатов фармакологических исследований. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — С. 308-315.
8. International registry of chemical currently being tested for toxic effect (CCVE), June\$ 1992 (Geneva); UNEPIGLO / WHO, 1992/. — 326 p.

УДК 616.89-008.442:615.454.1:615.276

А.В. Березняков, С.Б. Попов

**ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОГО ГОНАДОТРОПНОГО
И ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МАЗИ «ГЛИТАЦИД»**

Изучено гонадотропное действие мази «Глитацид» на основе сухого экстракта солодки. Показано, что мазь «Глитацид» не оказывает гонадотоксического действия и отрицательного влияния на репродуктивную функцию крыс.

Ключевые слова: гонадотоксичное действие; репродуктивная функция; мазь «Глитацид»

UDC 616.89-008.442:615.454.1:615.276

A. Bereznyakov, S. Popov

**STUDY OF POTENTIAL GONADOTROPIC AND EMBRYOTOXIC
ACTION OF OINTMENT «GLYTACID»**

The gonadotropic action of ointment «Glytacid» on the basis of dry extract of liquorice has been investigated. It has been shown, that ointment «Glytacid» do not render gonadotoxic action and negative influence on the reproductive function of rats.

Key words: gonadotoxic action; reproductive function; ointment «Glytacid»

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Кафедра патологічної фізіології
Тел. (057) 706-30-66

Надійшла до редакції:
28.04.2011

Фармакогнозія

Рецензенти рубрики:

Ковальова А.М.

д. фарм. н., професор

Сербін А.Г.

д. фарм. н., доцент



УДК 615.322:582.998:543.51

В.І. ЗЕЛЕНЕЦЬ, В.М. КОВАЛЬОВ, Т.О. КРАСНІКОВА

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ МОНО- ТА СЕСКВІТЕРПЕНОЇДНИХ СПОЛУК РОСЛИН РОДУ *GALINSOGA RUIZ ET PAV* ФЛОРИ УКРАЇНИ

Методом хромато-мас-спектрометрії вивчений якісний склад та кількісний вміст сполук моно- та сесквітерпенової природи в сировині рослин роду *Galinsoga Ruiz et Pav* флори України. У траві галінсоги дрібноквіткової ідентифіковано 12 речовин терпеноїдної структури, а в траві галінсоги в'їмчастої — 15 сполук. Встановлено, що досліджувані рослини переважно продукують сесквітерпеноїди, серед яких у сировині обох видів у найбільшій кількості міститься α -фарнезен. Також у траві галінсоги в'їмчастої в значній кількості містяться β -бісаболен, цис-неролідол, транс-неролідол.

Ключові слова: галінсога дрібноквіткова; галінсога в'їмчаста; монотерпеноїди; сесквітерпеноїди; α -фарнезен

ВСТУП

Галінсога (*Galinsoga Ruiz et Pav*) — рід одно- річних трав'янистих рослин родини Айстрові (*Asteraceae*), що за різними джерелами інформації включає від 2 до 19 видів [10,11,12]. На території України розповсюджені 2 види: галінсога дрібноквіткова (*Galinsoga parviflora* Cav) та галінсога в'їмчаста (*Galinsoga ciliata*(Rafin) Blake(*G. quadriradiata* Ruiz et Pav, *G. hispida* auct non Benth) [3].

Види роду *Galinsoga Ruiz et Pav* є неофіційними, проте вони знайшли своє застосування у народній медицині багатьох країн світу. Настої та спиртові екстракти з надземної частини цих рослин використовують як протицинготні, діуретичні, гіпотензивні, кровоспинні, ранозагоювальні, протизастудні та безпечні засоби. Свіжу траву галінсоги дрібноквіткової застосовують при ранах, виразках слизової оболонки рота, гінгівіті, стоматиті, для лікування цинги, а соком рекомендують промивати рани і виразки [3, 8].

Рослини роду галінсога є цінними харчовими культурами в Південній Америці та Африці. Висушені і подрібнені в порошок пагони галінсоги дрібноквіткової використовують як приправу до супів, салатів і т.п. Ця приправа має назву «guasca» і випускається під торговою маркою «La Fé», виробник — Колумбія [8].

Такий широкий спектр застосування рослин роду *Galinsoga Ruiz et Pav* дає можливість детального вивчення біологічно активних речовин для пояснення та прогнозування фармакологічної дії сировини.

Сполуки терпеноїдної природи сировини рослин цього роду не вивчалися. В літературі є відомості про присутність у надземній частині галінсоги дрібноквіткової в період цвітіння 1,59% тритерпенових сапонінів [3].

Метою нашої роботи стала ідентифікація та кількісне визначення моно- та сесквітерпеноїдів у траві галінсоги дрібноквіткової та траві галінсоги в'їмчастої.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Траву галінсоги дрібноквіткової заготовляли в період початку цвітіння в червні 2010 року в Полтавській області. Сировину галінсоги в'їмчастої збирали на початку цвітіння в червні 2010 року в Харківській області.

Зважаючи на незначну кількість ефірної олії в траві рослин роду галінсога, моно- та сесквітерпеноїди екстрагували методом, придатним для сировини з невисоким її вмістом [5]. Для відгонки використовували віали «Agilent» на 20 мл (part number 5183-4536) з відкритими кришками та силіконовим ущільненням, в якому просвердлюють отвір, куди вставляють повітряний холодильник — скляну трубку довжиною 50 см та діаметром 5–7 мм. До віали вміщували 1,0 г рослинного матеріалу та додавали 50 мкг тридекану в якості внутрішнього стандарту, заливали 10 мл води, приєднували холодильник та вміщували до невеликого піщаного нагрівника з полуменим регульованим підігрівом та відганяли протягом 2 годин.

Після охолодження системи речовини, що адсорбувалися на внутрішній поверхні повітряного холодильника, змивали повільним до-

© В.І. Зеленець, В.М. Ковальов, Т.О. Краснікова, 2011

даванням 3 мл особливо чистого пентану в суху віалу на 10 мл. Змив концентрували продуванням (100 мл/хв) особливо чистого азоту до об'єму екстракту 10 мл.

Визначення якісного та кількісного складу проводили методом хромато-мас-спектрометрії на апараті фірми «Hewlett Packard», що складається з газового хроматографа HP 6890 GC та мас-селективного детектора 5973N. Пробу вводили в хроматографічну колонку в режимі splitless, швидкість введення проби — 1,2 мл/хв протягом 0,2 хвилини. Визначення проводили при наступних умовах: хроматографічна колонка кварцева, капілярна HP-5MS, довжина — 30 м, діаметр — 0,25 мм; газ-носіє — гелій; швидкість газу-носія — 1 мл/хв; температура термостату — 50°C з програмуванням 4°C /хв до 220°C; температура детектора — 250°C.

Ідентифікацію речовин проводили шляхом порівняння мас-спектрів сполук з даними бібліотек мас-спектрів NIST02. Кількісне визначення речовин проводили з урахуванням концентрації

внутрішнього стандарту і виражали в мг/кг сировини [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати хромато-мас-спектрометричного дослідження терпеноїдів у сировині рослин роду *Galinsoga* Ruiz et Pav наведені на рис. 1, 2 і в табл. Згідно з результатами дослідження у траві галінсоги дрібноквіткової виявлено 74 сполуки, серед них ідентифіковано 12 речовин, що мають ізопреноїдну природу. Серед монотерпеноїдів виявлено ациклічну сполуку ліналоол та її моноциклічні похідні — транс-ліналоолоксид, цис-ліналоолоксид. Також виявлений аліфатичний кетон — 6-метил-5-гептен-2-он, який утворюється в результаті деградації терпенів та може бути віднесений до нортерпенів [2]. У траві галінсоги дрібноквіткової переважають сесквітерпенові сполуки, серед них у найбільшій кількості міститься α -фарнезен. Серед сесквітерпеноїдів у сировині цього виду також ідентифіковані ациклічні речовини цис-неролідол та

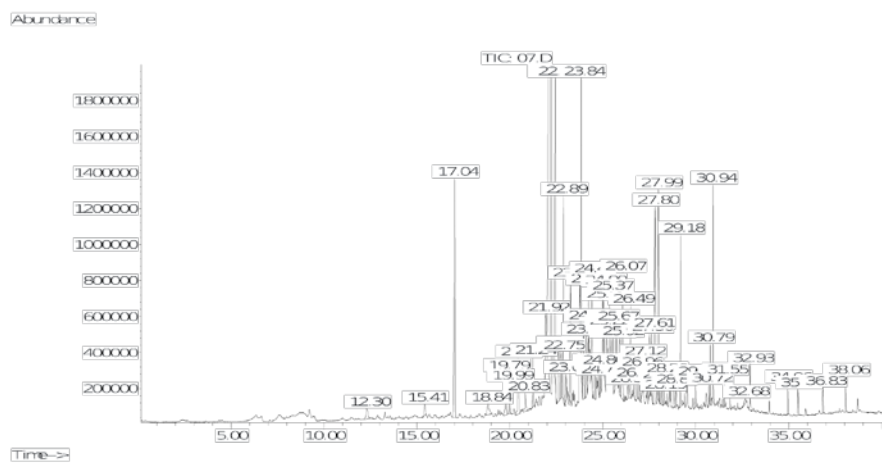


Рис. 1. Загальний вигляд хроматограми терпенових сполук *Galinsoga parviflora* Cav.

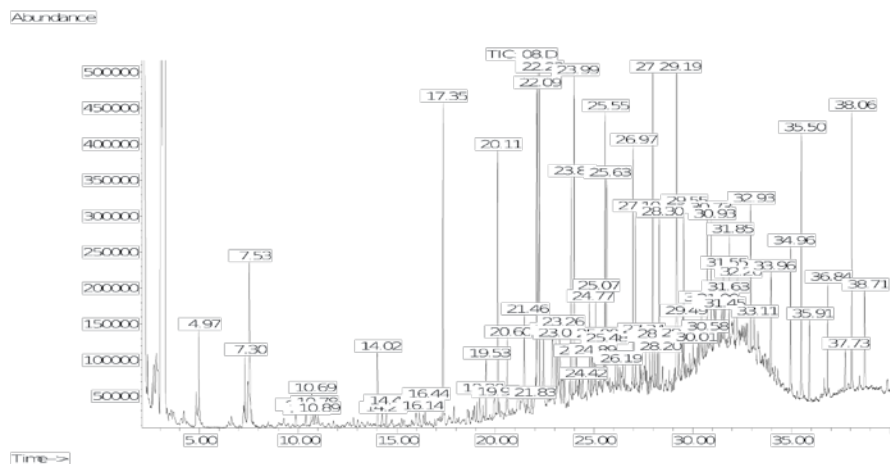


Рис. 2. Загальний вигляд хроматограми терпенових сполук трави *Galinsoga ciliata* (Rafin) Blake.

ВМІСТ ТЕРПЕНОЇДІВ У СИРОВИНІ РОСЛИН РОДУ *GALINSOGA RUIZ ET PAV.*

№ п/п	Індекс утримання, хв	Назва сполуки	Вміст у траві галінсоги дрібноквіткової, мг/кг	Вміст у траві галінсоги в'їчної, мг/кг
Монотерпеноїди				
<i>Ациклічні</i>				
1	15,41	Гераніол		2,8
2	10,77	Ліналоол	2,1	
3	7,29	6-Метил-5-гептен-2-он	5,4	
<i>Моноциклічні</i>				
4	12,29	Терпін-4-ол		4,7
5	9,88	Транс-ліналооксид	2,2	
6	10,39	Цис-ліналооксид	1,6	
Сесквітерпеноїди				
<i>Ациклічні</i>				
7	22,18	α -Фарнезен	122,5	114,2
8	21,92	β -Фарнезен		15,4
9	22,88	Цис-неролідол	11,0	32,9
10	23,25	Транс-неролідол	8,3	12,9
11	27,61	Гексагідрофарнезилацетон		9,5
<i>Моноциклічні</i>				
12	21,23	Гумулен		9,0
13	22,46	β -Бисаболен		80,6
14	23,05	Цис- α -бисаболен	3,0	2,8
<i>Біциклічні</i>				
15	20,59	Каріофілен	10,9	13,2
<i>Трициклічні</i>				
16	23,84	Каріофіленоксид	22,6	51,3
Дитерпеноїди				
17	29,98	Геранілліналоол		5,3
18	30,93	Фітол	13,0	28,1
Тритерпени				
19	38,05	Сквален	29,3	5,0

транс-неролідол; моноциклічна сировина цис- α -бисаболен; біциклічна — каріофілен та його трициклічне похідне каріофіленоксид. Крім вищеперерахованих сполук, у траві галінсоги дрібноквіткової виявлено дитерпеновий спирт фітол та тритерпен сквален.

У траві галінсоги в'їчної виявлена 61 сполука, серед яких ідентифіковано 15 речовин, що мають терпеноїдну структуру. У сировині цього виду знайдено 2 монотерпеноїди: ациклічний — гераніол та моноциклічний — терпін-4-ол. Подібно до іншого виду трава галінсоги в'їчної містить значну кількість сесквітерпеноїдів, серед яких переважають α -фарнезен та β -бисаболен. У менших кількостях у сировині виявлено ациклічні сесквітерпеноїди: β -фарнезен, цис-неролідол, транс-неролідол, гексагідрофарнезилацетон; моноциклічні: гумулен, цис- α -бисаболен; біциклічні: каріофілен; трициклічні: каріофіленоксид. У траві галінсоги в'їчної також знайдені фітол, сквален та геранілліналоол.

У ході аналізу в досліджуваних об'єктах був виявлений ряд речовин нетерпеноїдної природи. В незначних кількостях у сировині обох видів містяться вищі аліфатичні вуглеводні, що входять до складу рослинних восків. Серед них ідентифіковані: декан, ундекан, додекан, тетрадекан, пентадекан, гексадекан, октадекан, нонадекан, ейкозан, хенейкозан, докозан, трикозан, пентакозан, гексакозан, гептакозан, нонакозан та ряд їх похідних. У траві галінсоги в'їчної також знайдено в залишковій кількості ароматичну сполуку евгенол.

Як видно з результатів дослідження, рослини роду *Galinsoga Ruiz et Pav* продукують значну кількість сесквітерпенових сполук, серед яких переважає α -фарнезен. За літературними даними ця речовина виявляє антимікробні, протигрибкові, протизапальні та епітелізуючі властивості [1]. Крім α -фарнезену в траві галінсоги в'їчної в значній кількості містяться β -бисаболен, цис-неролідол, транс-неролідол, які

також виявляють антимікробну і фунгіцидну дію [1,6]. Тому, зважаючи на розчинність ідентифікованих сесквітерпеноїдів, перспективним є отримання екстрактів з трави галінсоги дрібноквіткової та трави галінсоги в'їчастої неполярними розчинниками та вивчення антимікробної, ранозагоювальної та протизапальної активності одержаних витяжок.

ВИСНОВКИ

1. Вперше вивчено якісний склад та кількісний вміст сполук моно — та сесквітерпенової природи в сировині рослин роду *Galinsoga Ruiz et Pav.* Встановлено, що в траві галінсоги дрібноквіткової та траві галінсоги в'їчастої переважають сесквітерпеноїди.
2. У траві галінсоги дрібноквіткової виявлено 74 сполуки, серед яких ідентифіковано 12 речовин, що мають ізопреноїдну природу. Рослини цього виду переважно продукують α -фарнезен, який за літературними даними має антимікробну, протигрибкову, протизапальну та епітелізуючу дію.
3. У траві галінсоги в'їчастої виявлена 61 сполука, серед них ідентифіковано 15 речовин, що мають терпеноїдну структуру. В цій сировині в значній кількості містяться α -фарнезен, β -бісаболен, цис-неролідол, транс-неролідол, які виявляють антимікробну і фунгіцидну активність.
4. Зважаючи на розчинність ідентифікованих сесквітерпеноїдів, перспективним є отримання екстрактів з досліджуваної сировини рослин роду *Galinsoga Ruiz et Pav.* неполярними розчинниками та вивчення їх антимікробної, ранозагоювальної та протизапальної активності.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ

ДЖЕРЕЛІ ІНФОРМАЦІЇ

1. Грудько І. В. Хромато-мас-спектрометричне дослідження компонентів ефірної олії квіток *Melilotus albus* / Фармакогнозія XXI століття. Досягнення та перспективи: Тези доп. Ювілейної наук.-практ. конф. за міжнар.

участю (м. Харків, 26 береня 2009 р.). — Х.: Вид-во НФаУ, 2009. — С. 101.

2. Племенков В. В. Химия изопреноидов / В. В. Племенков. — Барнаул : Изд-во Алт. ун-та, 2007. — 322 с.
3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Asteraceae (Compositae). — С.Пб., 1993.
4. Хейфиц Л. А. Душистые вещества и другие продукты для парфюмерии / Л. А. Хейфиц, В. М. Дашунин. — М.: Химия, 1994. — 256 с.
5. Черногород Л. Б., Виноградов Б. А. Эфирные масла некоторых видов рода *Achillea* L., содержащие фразанол / Л. Б. Черногород, Б. А. Виноградов // Растительные ресурсы. — С.Пб. — 2006. — Т. 42, вып. 2. — С. 61-68.
6. Atta-ur — Rahman. Studies in Natural Products Chemistry / Atta-ur — Rahman — Elsevier, 2008. — 954 p.
7. Bicchi C. Methods of the chromat-mass-spectrometric research / [C. Bicchi, C. Brunelli, C. Cordero, P. Rubiolo et al.] // J. Chromatogr. A. — 2004. — № 1-2. — P. 195-207.
8. Burkill H. M. The Useful Plants of West Tropical Africa: Vol. 1 / H. M. Burkill. — Kew Publishing, 1985. — 976 p.
9. Guenther E. The Essential Oils — Vol. 1: History — Origin in Plants — Production — Analysis / Ernest Guenther. — Jepson Press, 2008. — 456 p.
10. Martin I. Mala flora Slovenije, Ljubljana: Tehniška založba Slovenije / [I. Martin, T. Wraber, N. Jogan, V. Ravnik et al.] // Mala flora. — Slovenije — Ljubljana, 1999. — P. 673-688.
11. The systematic of the genus *Galinsoga* (Compositae: Heliantheae). — Ohio State University, 1976. — 280 p.
12. Vangjeli J. Flore de l'Albanie / [J. Vangjeli, B. Ruci, A. Mullaj, K. Papparisto et al.] // Academie des Sciences de la Republique d'Albanie L'institute des Recherches Biologiques. — Tirana, 2000. — P. 54-55.

УДК 615.322:582.998:543.51

В.И. Зеленец, В.Н. Ковалев, Т.А. Красникова

ИССЛЕДОВАНИЕ МОНО- И СЕСКВИТЕРПЕНОИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РАСТЕНИЙ РОДА *GALINSOGA* RUIZ ET PAV ФЛОРЫ УКРАИНЫ

Методом хромато-масс-спектрометрии изучен качественный состав и количественное содержание соединений моно- и сесквитерпеновой природы в сырье растений рода *Galinsoga* Ruiz et Pav флоры Украины. В траве галинсоги мелкоцветковой идентифицировано 12 веществ терпеноидной природы, а в траве галинсоги реснитчатой — 15 соединений. Установлено, что исследуемые растения преимущественно продуцируют сесквитерпеноиды, среди которых в сырье обоих видов в большом количестве содержится α -фарнезен. Также в траве галинсоги реснитчатой в значительном количестве содержатся β -бисаболен, цис-неролидол, транс-неролидол.

Ключевые слова: галинсога мелкоцветковая; галинсога реснитчатая; монотерпеноиды; сесквитерпеноиды; α -фарнезен

UDC 615.322:582.998:543.51

V. I. Zelenets, V. M. Kovalyov, T. O. Krasnikova

THE STUDY OF MONO- AND SESQUITERPENOIDS OF THE GENUS *GALINSOGA* RUIZ ET PAV OF UKRAINIAN FLORA.

The qualitative composition and quantitative content of mono- and sesquiterpenoids were studied by GC-MS in the raw material of plants of the genus *Galinsoga* Ruiz et Pav of Ukrainian flora. There were identified 12 terpenoids in the herb of *Galinsoga parviflora* Cav and 15 terpenoids in the herb of *Galinsoga ciliata* (Rafin) Blake. It was established that the investigated plants mainly produce sesquiterpenoids, among them α -farnezen is numerously contained in both species. Also the herb of *Galinsoga ciliata* (Rafin) Blake contains a considerable amount of β -bisabolen, cis-nerolidol, trans-nerolidol.

Key words: *Galinsoga parviflora* Cav; *Galinsoga ciliata* (Rafin) Blake; monoterpenoids; sesquiterpenoids; α -farnezen

Адреса для листування:

61025, м. Харків, вул. Героїв праці, 21а, кв. 14.

Тел. моб. 0509535924

e-mail: zelenec.vica@mail.ru

Надійшла до редакції:

13.04.2011

УДК: 615.357:582.734.4:54.02

А.М. КОВАЛЬОВА, Е.Р. АБДУЛКАФАРОВА, Т.В. ІЛЬІНА, Н.В. СИДОРА
 Національний фармацевтичний університет

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ЕФІРНИХ ОЛІЙ *POTENTILLA ANSERINA L.* ТА *POTENTILLA ALBA L.*

Вперше проведено ідентифікацію, встановлено кількісний вміст компонентів ефірних олій надземних частин і підземних органів перстачу гусячого та перстачу білого методом хромато-маспектрометрії. В результаті ідентифіковано 57 речовин, серед яких визначені вуглеводні, терпеноїди та ароматичні сполуки.

Ключові слова: перстач білий; перстач гусячий; ефірні олії; компонентний склад

ВСТУП

Рід перстач (*Potentilla L.*) налічує 216 видів, поширених у світовій флорі; у країнах СНД росте більше 150 видів, з них в Україні зустрічається 40. Офіційним видом є перстач прямоствільний — *Tormentilla erecta (Potentilla erecta L., Potentilla tormentilla Neck.)*. У народній медицині найбільшу увагу як фармакотерапевтичні засоби привертають перстач гусячий — *Potentilla anserina L.* та перстач білий — *Potentilla alba L.*

Перстач гусячий проявляє в'язучу, сечогінну, протисудомну, знеболюючу, кровоспинну, антисептичну, антиоксидантну, протизапальну, ранозагоювальну дію. Застосовується при нирковокам'яній хворобі, захворюваннях печінки, спазмах шлунка, судомках м'язів, кровотечах тощо.

У перстачі гусячому встановлено флавоноїди, дубильні речовини, ефірна олія (0,28%), стероїди, тритерпеноїди, вищі аліфатичні вуглеводні і спирти, жирна олія (2%). Кореневища перстачу гусячого містять тритерпеноїд торментол, дубильні речовини — від 4,8 до 25%, лейкоантоціанідини, у гідролізаті антоціани — ціанідин, дельфінідин. Надземна частина накопичує кумарини (елагову кислоту), дубильні речовини (від 4,18 до 10,64%), флавоноїди (1,8%), інші дубильні речовини (6,46%); у листі — похідні фенолкарбонових кислот, дубильні речовини, катехіни, флавоноїди, хінони [4,6,7].

Перстач білий проявляє антибактеріальну активність. Клінічними випробуваннями доведено ефективність використання його настою при лікуванні захворювань щитоподібної залози, зокрема, при тиреотоксикозі [3].

Хімічний склад перстачу білого практично не вивчено. Згідно з науковими першоджерелами рослина містить фенолкарбонові кислоти, флавоноїди, дубильні речовини, іридоїди, сапоніни, вуглеводи.

Аналіз першоджерел свідчить, що, невивчаючись на наявність ефірної олії в перстачі гусячому, біологічно активні речовини в ній не вивчалися. Тому доцільно було отримати ефірні олії з надземних і підземних органів перстачів та встановити їх хімічний склад [1,2].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Метою роботи стало дослідження компонентного складу ефірних олій перстачу гусячого та перстачу білого. Об'єктами дослідження стали надземна і підземна частини перстачу гусячого, заготовленого в Харківській області, та перстачу білого, заготовленого в Івано-Франківській області у 2009 р. Надземні частини досліджуваних видів заготовлено у період цвітіння, підземні органи — після цвітіння.

Для дослідження ефірної олії було використано метод, придатний для дослідження сировини, що містить її мінорні кількості. Ідентифікацію сполук проводили шляхом порівняння отриманих мас-спектрів хроматографічного піку з даними бібліотеки мас-спектрів Nist02 [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначені компоненти ефірних олій надземних і підземних частин перстачу гусячого та перстачу білого представлені в таблиці.

В результаті у досліджуваних об'єктах ідентифіковано 57 сполук, з них 5 сполук є спільними: декан, додекан, гексадекан, гептадекан і сквален.

**КОМПОНЕНТИ ЕФІРНИХ ОЛІЙ ТРАВИ ТА КОРЕНЕВИЩ
ПЕРСТАЧУ ГУСЯЧОГО ТА ПЕРСТАЧУ БІЛОГО**

№ п/п	Сполука	Час утримання, хв	Кількісний вміст БАР у перстачі гусячому, %		Кількісний вміст БАР у перстачі білому, %	
			трава	кореневища	трава	кореневища
1	2	3	4	5	6	7
1	1-октен-3-ол	7,33				0,18
2	Декан	7,76–8,12	0,14	3,74	0,07	0,08
3	Цис-ліналоолоксид	10,61–10,62			0,06	0,06
4	Ундекан	10,93–11,33		2,83	0,03	0,03
5	Транс-ліналоолоксид	11		1,30		
6	Ліналоол	11,04–11,06			0,02	0,09
7	Нонаналь	11,15–11,51		0,62	0,06	0,05
8	β -Фенілетилловий спирт	11,9		1,51		
9	Борнеол	13,32				0,13
10	2-Метилундекан	13,48		0,56		
11	Ментол	13,55				0,05
12	Терпінен-4-ол	13,63				0,06
13	α -Терпінеол	14,13–14,48		0,75		0,04
14	Додекан	14,28–17,62	0,08	4,63	0,09	0,07
15	Деканаль	14,93		0,7	0,09	
16	Карвон	15,9				0,20
17	2,6-Диметилундекан	15,17		1,23		
18	7-Метилдодекан	17,14		1,15		
19	Тридекан	17,62–18,06	0,14	5,57		
20	Додеканаль	17,94			0,05	
21	2,6,11-Триметилдодекан	20,53		2,01		
22	Гераніаль	20,84			0,3	
23	Тетрадекан	20,84–21,29	0,30	7,76		0,15
24	Цис- α -бергамотен	21,34				0,06
25	Транс- α -бергамотен	21,98				0,17
26	6,10-Диметил-5,9-ундекадієн-2-он (геранілацетон)	22,56				0,08
27	β -Фарнезен	22,64				0,12
28	2,6,10-Триметилдодекан	23,2		2,86		
29	γ -Куркумен	23,35				0,69
30	Аг-куркумен	23,47				0,11
31	β -Іонон	23,57	0,10		0,28	
32	Пентадекан	23,91–24,36	0,36	5,55	0,27	
33	Тридеканаль	24,29			0,55	
34	Гексадекан	26,59–26,93	0,56	4,57	0,73	0,403
35	Гептадекан	28,47–28,75	0,46	2,77	0,53	0,28
36	Пристан	28,55–28,84	0,42	2,79	0,40	
37	Пентадеканаль	28,74			2,73	
38	Фталат-1	29,94–32,01	0,52		2,68	6,54
39	Октадекан	29,95			0,47	
40	Нонадекан	31,21	0,40			
41	Неофітадієн-1	30,47	1,08			
42	Фарнезилацетон	30,91			10,52	
43	Неофітадієн-2	31,01	0,38			
44	Фталат-2	32,02	3,12			2,10
45	Дибутілфталат	32,23		4,56		
46	Ейкозан	32,33	0,51			0,29
47	Хенейкозан	33,35	0,60			0,78

Продовження табл.

1	2	3	4	5	6	7
48	Фітол	33,55–33,56	3,63		2,32	
49	Докозан	34,3	0,62		0,57	0,45
50	Трикозан	35,2			1,80	0,96
51	Сквален	35,87–39,55	6,75	7,87	1,80	57,35
52	Тетракозан	36,05–36,07	3,11			4,52
53	Пентакозан	36,85–36,86	3,95		3,05	1,29
54	Гексакозан	37,15–37,18	36,83		13,89	
55	Стероїдна сполука	37,32–37,39	21,69		8,52	
56	Діізооктилфталат	37,52		30,55		
57	Нонакозан	39,97		3,25		

Для трави перстачу гусячого та перстачу білого загальними сполуками є декан, додекан, пентадекан, гексадекан, гептадекан, пристан, пентакозан, гексакозан, стероїдна сполука, β -іонон, фітол і сквален. У кореневищах перстачу гусячого та перстачу білого спільними є декан, додекан, тетрадекан, гексадекан, гептадекан, ундекан, нонаналь, α -терпінеол і сквален.

Специфічними речовинами перстачу гусячого є: β -фенілетанол, транс-ліналоолоксид, 2-метилундекан, 2,6-диметилундекан, 7-метилдодекан, тридекан, 2,6,11-триметилдодекан, тетрадекан, 2,6,10-триметилдодекан, нонадекан, неофітадін-1, нонакозан і стероїдна сполука невідомої будови. Специфічними речовинами перстачу білого є терпеноїди: ліналоол, цисліналоолоксид, гераніаль, геранілацетон, терпінен-4-ол, ментол, карвон, борнеол, β -фарнезен, цис- α -бергамотен, транс- α -бергамотен, фарнезилацетон і ароматичні сполуки: γ -куркумен, α -куркумен, 2,6,10-триметилдодекан, тридеканаль, пентадеканаль, октадекан, трикозан.

Ефірній олії надземної частини перстачу білого більш притаманні терпеноїдні сполуки (рис).

Серед терпеноїдів ефірної олії перстачу білого — ациклічні монотерпенові спирти, альдегіди та їх похідні — ліналоол, цисліналоолоксид, гераніаль, геранілацетон; моноциклічні монотерпеноїди — терпінен-4-ол, ментол, карвон; біциклічні монотерпеноїди — борнеол, моноциклічні сесквітерпеноїди — γ -куркумен, α -куркумен, біциклічні сесквітерпеноїди — цис- α -бергамотен і транс- α -бергамотен, яким притаманні різні види фармакологічної активності.

ВИСНОВКИ

Вперше за допомогою хромато-мас-спектрометричного методу встановлено вміст компонентів ефірних олій, одержаних з надземних частин та підземних органів перстачу гусячого та перстачу білого. В результаті ідентифіковано

57 речовин, серед яких визначено вуглеводні, терпеноїди та ароматичні сполуки. Порівняльний аналіз ефірних олій показав більш різноманітний терпеноїдний склад ефірної олії перстачу білого.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Ковальова А.М. Дослідження ефірної олії трави *Potentilla alba* L. / А.М. Ковальова, Е.Р. Абдулкафарова // Фармакогнозія ХХІ століття. Досягнення і перспективи: [тези доп. Ювілейної наук.-практ. конф. за міжнар. участю (м. Харків, 26 березня 2009 р.)]. — Х.: Вид-во НФаУ, 2009. — С. 97.
2. Ковальова А.М. Хромато-мас-спектрометричне визначення компонентного складу ефірної олії перстачу гусячого / А.М. Ковальова, Е.Р. Абдулкафарова, Т.В. Ільїна, А.М. Комісаренко // Вісник фармації. — 2009. — № 4(60). — С. 23-25.
3. Avci G. Antihypercholesterolaemic and antioxidant activity assessment of some plants used as remedy in Turkish folk medicine / [G. Avci, E. Kupeli, A. Eryavuz, E. Yesilada et al.] // J. Ethnopharmacol. — 2008. — Vol.11, №107(3). — P. 418-423.
4. Christie S. Flavonoids — a new direction the treatment of fluid retention / S.Christie, A.F.Walker, G.T.Lewith // Phytother. Res. — 2001. — №15. — P. 467-475.
5. European Pharmacopoeia. 4th ed.—Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
6. Kovzacevic N.N., Ristic M.S. Composition of *Potentilla speciosa* Herb Essential Oil // J. of Essential Oil Res. — 2007. — Vol. 19, № 5. — P. 103-111.
7. Shen Y. Study on chemical constituents of *Potentilla chinensis* Ser / [Y. Shen, Q.H. Wang, H.W. Lin, W. Shu et al.] // Zhong Yao Cai. — 2006. — Vol. 29, № 3. — P. 237-239.

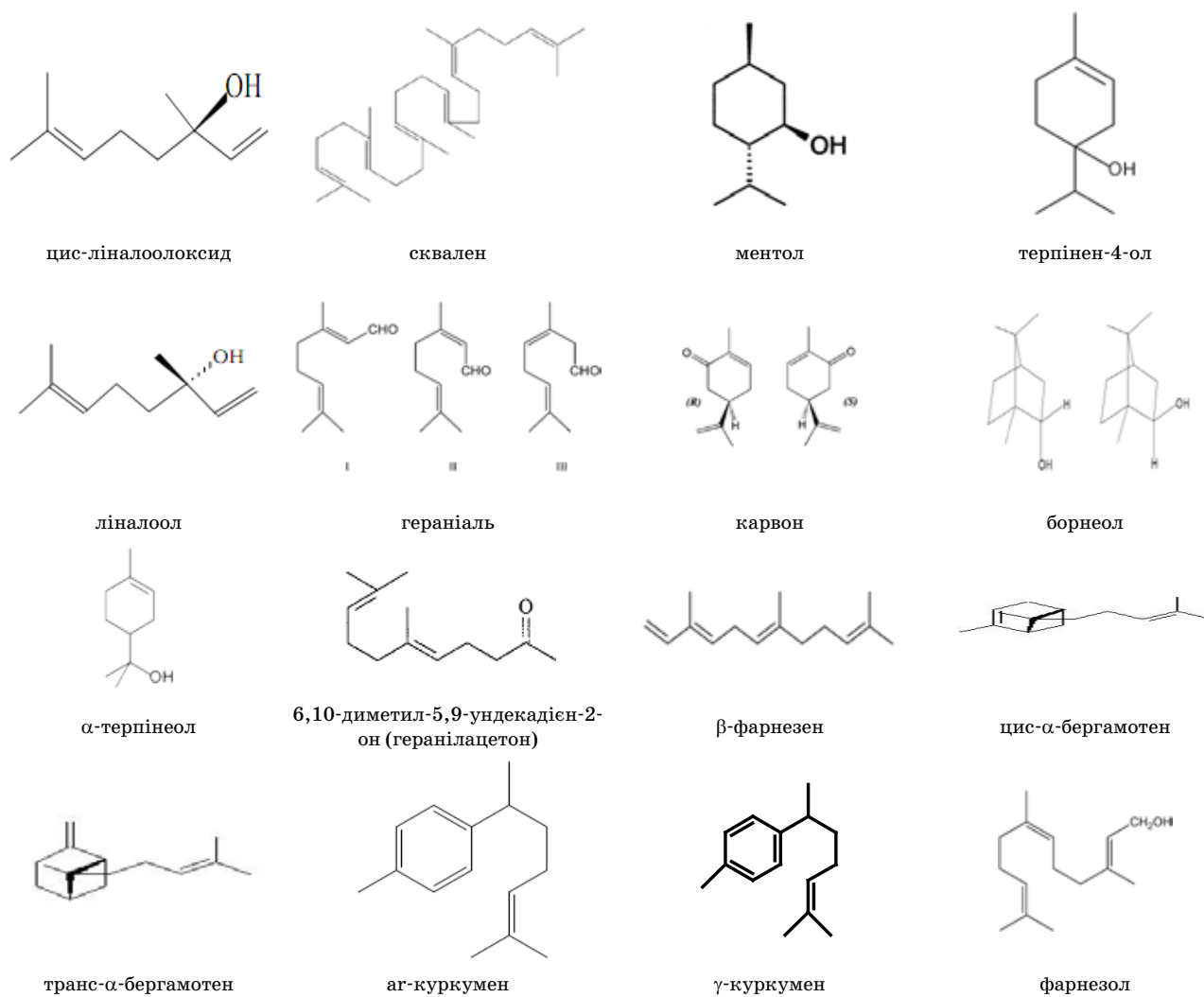


Рис. Терпеноїди ефірних олій перстачу гусячого та перстачу білого.

УДК 615.357:582.734.4:54.02

А.М. Ковалёва, Э.Р. Абдулкафарова, Т.В. Ильина, Н.В. Сидора

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНЫХ
МАСЕЛ *POTENTILLA ANSERINA* L. И *POTENTILLA ALBA* L.**

Впервые проведена идентификация, установлено количественное содержание компонентов эфирных масел из надземных и подземных органов лапчатки гусиной и лапчатки белой хромато-масс-спектрометрическим методом, идентифицированы 57 веществ, среди которых определены углеводороды, терпеноиды и ароматические соединения.

Ключевые слова: лапчатка белая; лапчатка гусиная; эфирные масла; компонентный состав

UDC 615.357:582.734.4:54.02

A.M. Kovalyova, E.R. Abdulkafarova, T.V. Ilyina, N.V. Sydora

**COMPARATIVE STUDYING OF COMPONENTAL STRUCTURE
OF ESSENCIAL OILS OF *POTENTILLA ANSERINA* L. AND *POTENTILLA ALBA* L.**

For the first time identification has been made, the quantitative maintenance of components of essential oils of overground and underground bodies of *Potentilla anserina* L. and *Potentilla alba* L. has been established by the chromato-mass-spectrometer method. 57 substances among which there are hydrocarbons, terpenoids and aromatic compounds have been identified.

Key words: *Potentilla alba* L.; *Potentilla anserina* L.; essential oils; compounds

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53
Тел. (057) 714-25-40
e-mail: allapharm@yahoo.com

Надійшла до редакції:
11.04.2011

Фармацевтична хімія

Рецензенти рубрики:

Загайко А. Л.

д. біол. н., професор



УДК 615.07:54.062:543.867

О.Л. ЛЕВАШОВА, С.М. КОВАЛЕНКО

Національний фармацевтичний університет

ВИЗНАЧЕННЯ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ВІТАМІННО-МІНЕРАЛЬНОМУ КОМПЛЕКСІ

Наведені результати дослідження і кількісного визначення мікроелементів методами атомно-абсорбційної спектроскопії та високоефективної рідинної хроматографії у вітамінно-мінеральному комплексі «Жестікер» для вагітних і матерів, які годують груддю.

Ключові слова: вітамінно-мінеральний комплекс; мікроелементи; аналіз; атомно-абсорбційна спектроскопія; високоефективна рідинна хроматографія

ВСТУП

Мінеральні речовини відіграють велику роль в організмі людини, оскільки вони активно беруть участь у всіх біохімічних і міжклітинних процесах. З майже 120 хімічних елементів, які налічує на сьогоднішній день періодична система елементів Менделєєва, більше 80-ти елементів виявлено в організмі людини. Мікроелементи (МЕ) знаходяться в організмі людини в різних кількостях [7, 8]. Але всі вони однаково важливі для життя і здоров'я людини. Саме МЕ належить основна роль в активності необхідних для життя ферментних процесів. Особливо це актуально для вагітних і матерів, що годують груддю, для яких потреба в МЕ зростає в 1,5–2 рази [4, 9, 10].

На сучасному етапі актуальність проблеми МЕ зростає у зв'язку з наростаючим забрудненням середовища такими хімічними елементами як свинець, фтор, миш'як, кадмій, ртуть, марганець, молібден, цинк та ін. [2].

Біологічна роль мікроелементів визначається участю практично у всіх видах обміну речовин: вони є кофакторами — неодмінними компонентами багатьох ферментів, вітамінів, гормонів і беруть участь у процесах кровотворення, зростання, розмноження і диференціювання, стабілізації клітинних мембран, у тканинному диханні, імунних реакціях і багатьох інших процесах, що забезпечують нормальну життєдіяльність. Крім того, МЕ надають багатопланову комплексну дію по зміцненню імунної системи вагітних [1, 3, 13].

Метою нашого дослідження було вивчення та аналіз мікроелементів у вітамінно-мінеральному комплексі (ВМК) «Жестікер» для вагітних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом наших досліджень був вітамінно-мінеральний комплекс «Жестікер» для вагіт-

них та його фармакологічно активні інгредієнти. ВМК Gesticare виробляється у двох лікарських формах: таблетках та желатинових капсулах. До його складу входять такі активні інгредієнти як вітаміни (В₁, В₂, В₃, В₄, В₆, В₉, В₁₂, С, D₃, Е), а також мікроелементи: Fe (заліза фумарат), Ca (кальцію карбонат), КJ (калію йодид), Zn (цинку оксид) [11].

Аналіз інгредієнтів проводили розробленими нами і відвалідованими аналітичними методами. Для визначення таких мікроелементів як залізо, кальцій, цинк застосовували метод атомно-абсорбційної спектроскопії (ААС) з використанням градувального графіка.

Вимірювання проводили на спектрометрі атомної абсорбції Varian 220 FS Double Beam AA (USA), забезпеченому лампою з порожнистим катодом, специфічною для відповідного елемента. Згідно з інструкцією з експлуатації приладу очищають і корегують положення пальника (висота, глибина); регулюють положення лампи; оптимізують сигнал; регулюють потік рідини 4–6 мл/хв. Умови вимірювання мікроелементів у препараті наведені в табл. 1.

При проведенні досліджень використовували стандартні розчини: заліза 1000 мг/л для атомної абсорбції (фірми «Sigma-Aldrich», USA), цинку 1000 мг/л (фірми «Fluka», USA), кальцію 1000 мг/л («American Chemicals Ltd», USA).

Для кількісного визначення йодиду калію у вітамінно-мінеральному комплексі «Жестікер» нами був застосований метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Йодид калію відокремлювали від інших іонів за допомогою обернено-фазової іонопарної рідинної хроматографії та аналізували шляхом селективного детектування.

Для аналізу КJ використовували хроматограф Termo Finnigan Surveyor (USA), забезпечений УФ-детектором, і колонку — С18,

© О.Л. Левашова, С.М. Коваленко, 2011

Таблиця 1

УМОВИ ВИМІРЮВАННЯ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ

МЕ	Довжина хвилі, нм	Ширина щілини, нм	Тип полум'я
Ca	422,7	0,5	N ₂ O/ацетилен
Zn	213,9	1,0	повітря/ацетилен
Fe	248,3	0,2	повітря/ацетилен

Таблиця 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ВМІСТ МЕ У ПРЕПАРАТІ

Мікроелементи	Вміст МЕ	Обґрунтування введення МЕ
Кальцій (карбонат кальцію)	180–230 мг	Наповнювач, служить джерелом кальцію для кісткової тканини
Залізо (фумарат заліза)	25,2–32,2 мг	Надає багатопланову комплексну дію зі зміцнення імунної системи
Цинк (оксид цинку)	13,5–17,25 мг	Укріплює сполучну тканину, підтримує дію антиоксидантів, укріплює імунітет
Йод (йодид калію)	135–172,5 мґ	Необхідний для роботи щитоподібної залози

Phenomenex 4,6 x 150 мм, 5μм, заповнену силікагелем. Управління приладом і розрахунок хроматографічних параметрів здійснюється з використанням програми Chrom Quest, «Thermo Electron Corporation», USA.

Хроматографічні умови: температура вимірювання 25°C; швидкість потоку — 1,4 мл/мін; довжина хвилі детектування — 225 нм; об'єм інжекції — 30 μL; мобільна фаза — розчин TRIS (гідроксиметиламінометан) / МЕОН (80:20). В якості стандарту був узятий йодид калію 100% (фірми «Fisher», USA).

Для роботи використовували реактиви, стандарти яких відповідають вимогам USP [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сучасний спеціалізований ВМК «Жестікер» у таблетках та желатинових капсулах є важливим елементом харчування вагітних жінок і матерів, які годують груддю [11].

Розроблені лікарські форми ВМК «Жестікер» дозволяють вивільняти активні компоненти поступово, а також уникнути інтерференції абсорбції кальцію і заліза, вивільняючи ці елементи в різних частинах шлунково-кишкового тракту. Залізо вивільняється при певному рН шлунка, тоді як кишкове покриття затримує вивільнення кальцію і дозволяє розчинити його в тонкій кишці при рН 5,5 і вище. Обґрунтування введення МЕ у вказаний вітамінно-мінеральний комплекс «Жестікер» наведені в табл. 2.

Специфічність атомної абсорбації визначається тим, що атоми аналізованого елемента поглинають характеристичне випромінювання від джерела із строго дискретними довжинами хвиль, що відповідають даному елементу [6].

Селективні методики аналізу кількісного вмісту мікроелементів методом атомної абсорбції (ААС) розроблені на основі проведених досліджень умов вимірювання МЕ у препараті «Жестікер».

Межа виявлення за допомогою аналізу атомної абсорбції для багатьох елементів характеризується величиною порядку 10⁻⁵ ...10⁻⁶%. Відносно стандартне відхилення в оптимальних умовах вимірювань досягає для полум'я 0,2–0,5%. Погрішність визначення зазвичай складає приблизно 5% і в залежності від умов змінюється в межах від 3 до 10%. Так, погрішність визначення заліза в ВМК «Жестікер» складає 3%.

Визначення достовірності методики кількісного визначення йодиду калію методом ВЕРХ засноване на зіставленні хроматографічної рухливості випробовуваного зразка з рухливістю стандарту. Час утримування КJ стандарту — 10,338 хв, випробовуваного зразка препарату — 10,112 хв.

Використовуючи метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) при даній концентрації йоду в досліджуваному зразку середня величина визначення йоду складає 89%, величина збіжності — 8,4%, ступінь відтворюваності — 10,7% [5].

«Жестікер» призначений для поліпшення живильного статусу жінок в період вагітності і післяпологовий період для всіх жінок, які годують груддю і які не годують. ВМК покращує самопочуття вагітної, зменшує прояви токсикозу і захищає від стресів, сприяє зниженню ризику передчасних пологів, уроджених вад і коронарних хвороб серця.

ВИСНОВКИ

Вітамінно-мінеральний комплекс «Жестікер» для вагітних є есенціальним джерелом мікроелементів та вітамінів. Розроблені селективні методики кількісного визначення заліза, кальцію, цинку методом атомно-абсорбційної спектроскопії, а йодиду калію — методом високоефективної рідинної хроматографії.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Авцын А.П. Недостаточность микроэлементов и их проявления в патологии / А.П. Авцын // *Арх. патол.* — 1990. — Т. 52, вып. 3. — С. 3-8.
2. Гуревич К.Г. Нарушение обмена микроэлементов / К.Г. Гуревич // *Вопросы биол., мед. и фармац. химии.* — 2002. — № 2. — С. 7-14.
3. Дроздов В.Н. Эффективность всасывания железа при раздельном и одновременном приеме с кальцием / В.Н. Дроздов, К.К. Носкова, А.В. Петраков // *Терапевт.* — 2007. — № 9. — С. 4-9.
4. Коденцова В.М. Типы витаминно-минеральных комплексов, способы их приема и эффективность / В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская // *Микроэлементы в медицине.* — 2006. — 7 (3). — С. 1-15.
5. Метрологические аспекты официальных методик контроля качества лекарственных средств. I. Методики ВЕРХ // *Фізіологічно активні речовини.* — 2001. — № 1 (31). — С. 34-38.
6. Пупышев А. А. Атомно-абсорбционный спектральный анализ / А.А. Пупышев. — М.: Техносфера, 2009. — 754 с.
7. Ребров В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова — М.: ГеотарМед., 2008. — 956 с.
8. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение) // *Мир медицины и лекарственных растений.* — 2000. — № 5-6 (13-14). — С. 8-16.
9. Ших Е. В. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минеральных комплексов у женщин в период беременности / Е.В. Ших, Л.И. Ильенко. — М.: Медпрактика-М, 2007. — 80 с.
10. Эффективность применения витаминно-минеральных комплексов у беременных женщин / Н.К. Никифоровский, В.Н. Покусаева, А.Б. Мельникова, И.В. Нечаевская // *Мир витаминов.* — 2009. — Т. 7, № 5. — Режим доступа к журн.: [http:// vitamins-world.info](http://vitamins-world.info).
11. Licensed Natural Health Products Database (LNHPD) Canada [Электронный ресурс]: база данных разрешенных натуральных продуктов. — Режим доступа: <http://www.testcountry.org/vitamin-b-complex.htm>
12. United States Pharmacopoeia 30 / National Formulary 25 (2007). United States Pharmacopoeia Convention. — Rockville, 2007.
13. Wieringa F. T. Combined Iron and Zinc supplementation in Infants / F. T. Wieringa // *J. Nutr.* — Feb. 2007. — Vol.137(2). — P. 466-71.

УДК 615.07:54.062:543.867

О.Л. Левашова, С.Н. Коваленко

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОМ КОМПЛЕКСЕ

Приведены результаты исследования и количественного определения микроэлементов методами атомно-абсорбционной спектрометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии в витаминно-минеральном комплексе «Жестикер» для беременных и кормящих матерей.

Ключевые слова: витаминно-минеральный комплекс; микроэлементы; анализ; атомно-абсорбционная спектрометрия; высокоэффективная жидкостная хроматография

UDC 615.07:54.062:543.867

O.L. Levashova, S.M. Kovalenko

DETERMINATION OF OLIGOELEMENTS IN VITAMINE-MINERAL COMPLEX

The results of research and quantitative determination of microelements by the atomic absorption spectrometry method and high-effective liquid chromatography in vitamine-mineral complex «Gesticare» for pregnant and feedings mothers have been proposed.

Key words: vitamine-mineral complex; microelements; analysis; atomic absorption spectrometry; high-effective liquid chromatography

Адреса для листування:

661058, м. Харків, вул. Данилевського, 19, кв.15

e-mail:lev-26@list.ru

Надійшла до редакції:

19.04.2011

Мікробіологія

Рецензенти рубрики:

Білько І.П.

д. мед. н., професор

Березнякова А.І.

д. мед. н., професор



УДК 576.858.07:616.988:616.34-0.22.7-053.31-07

С.О. Соловійов, О.П. Трохименко, І.В. Дзюблик

*Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л.Шупика МОЗ України*

ОЦІНКА МЕТОДУ ПРОГНОЗУВАННЯ ГЕНОТИП-СПЕЦИФІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В УКРАЇНІ

З появою нових вакцин для специфічної профілактики ротавірусної інфекції у дітей раннього віку, які можуть бути введені в календар щеплень, розробка відповідних методик дослідження ефективності вакцинації стає все більш життєво важливою. Метою роботи була оцінка методу прогнозування генотип-специфічної ефективності профілактики ротавірусної інфекції в Україні при застосуванні живої атенуйованої протиротавірусної вакцини на основі штаму RIX4114 ротавірусу людини.

Ключові слова: ротавіруси; протиротавірусна вакцина; генотипи; ефективність; специфічна профілактика

ВСТУП

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) представляють одну з найбільш значущих проблем охорони здоров'я в усіх країнах світу. Спектр збудників, що викликають ГКІ, різноманітний і включає патогенні та умовно-патогенні бактерії, найпростіші, а також віруси. Серед них саме ротавірусам належить провідна роль у структурі вірусних діарейних захворювань у новонароджених і дітей віком до 5 років. Щорічно у всьому світі мільйони дітей хворіють на тяжку форму ротавірусної діареї, з яких більше 440 тис. помирають, головним чином у країнах, що розвиваються [11]. У 2006 р. тільки в країнах Європейського Союзу було зареєстровано 3600 тисяч випадків ротавірусної інфекції, 87 тис. госпіталізацій, 213 летальних наслідків [15].

Вакцинація як найбільш дієвий засіб специфічної профілактики ротавірусної інфекції визнана у всьому світі, проте ефективність вакцинопрофілактики залежить від ряду чинників, серед яких визначальними є рівень популяційного імунітету, ступінь імунної відповіді на вакцинацію, охоплення щепленнями окремих груп населення і колективів у цілому, активність вірусів в епідсезоні та їх відповідність вакцинним штамам. Крім того, значущим є і достовірність етіологічного діагнозу, особливо в останнє десятиліття, епідеміологічні особливості якого характеризуються одночасною циркуляцією ротавірусів з різними генотипами і збільшенням

питомої ваги захворювань, спричинених іншими вірусами-збудниками ГКІ.

З появою нових вакцин для профілактики ротавірусної інфекції у дітей раннього віку, які можуть бути введені до календаря щеплень, особливої актуальності набуває розробка математичних методів прогнозування ефективності і наслідків такої вакцинації. Таке прогнозування буде досить інформативним ще до початку клінічних досліджень нових вакцин.

Нова жива атенуйована протиротавірусна вакцина на основі штаму ротавірусів RIX4114 з генотипом G1P[8], який є найбільш поширеним у світі, отримала ліцензію в 35 країнах світу та в Європейському Союзі [6]. Саме її розглядають як найбільш ефективну вакцину, здатну зменшити кількість важких випадків ротавірусних дегідратуючих діарей з летальними наслідками у дітей молодшого віку та загальну кількість випадків, що потребують госпіталізації, оскільки її ефективність, підтверджена клінічними дослідженнями серед дітей в Європі та в Латинській Америці, виявилась досить високою [13, 14, 17].

Проте залишається непевність, наскільки ефективною ця вакцина буде в Україні, де вона зареєстрована та включена в календар профілактичних щеплень, затверджений Наказом МОЗ України №765 від 09.09.10 р. (Розділ 4. Рекомендовані щеплення) [2]. У зв'язку з цим прогнозування генотип-специфічної ефективності протиротавірусної вакцини на основі даних щодо циркуляції ротавірусів на території України до-

© С.О. Соловійов, О.П. Трохименко, І.В. Дзюблик, 2011

зволить адекватно оцінити можливий ефект її впровадження на території нашої держави або в окремих регіонах (областях), де реєструється високий рівень захворюваності на РВІ серед дітей та зустрічаються випадки вірусносійства серед дорослих [1, 5].

Метою роботи є оцінка методу прогнозування генотип-специфічної ефективності профілактики ротавірусної інфекції в Україні при застосуванні атенуйованої вакцини на основі штаму RIX4114 ротавірусу людини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вірусологічними та молекулярно-біологічними дослідженнями було охоплено 600 дітей з ГКІ віком до 5 років, які перебували на лікуванні у педіатричних відділеннях Київської дитячої клінічної інфекційної лікарні №2, дитячої клінічної лікарні м. Києва №2 (181 дитина), дитячих відділень Комунальної інфекційної клінічної лікарні м. Львова (97 дітей), клінічної лікарні м. Умані (99 дітей), Одеської обласної дитячої клінічної лікарні (70 дітей), педіатричних відділень обласних лікарень Сумської (100 дітей) та Харківської (100 дітей) областей. Виявлення антигенів ротавірусів у клінічному матеріалі (фекаліях) проводили методом імунохроматографічного аналізу (ІХА) із використанням протистих/швидких тестів CitoTest Rota, CerTest (Іспанія), методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем Ridascreen®ELISA (R-biopharm, Німеччина) та методом полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР) з використанням тест-системи АмпліСенс®Rotavirus-EPh (ФГУН ЦНДІ епідеміології Росспоживнагляду, Росія) з детекцією продуктів ампліфікації методом електрофорезу в агарозному гелі. Генотипування ротавірусів у позитивних пробах проводили адаптованим методом [P]G генотипування ротавірусів групи А за А.Т. Подколзіним [3].

Оцінку методу прогнозування генотип-специфічної ефективності профілактики РВІ проводили із застосуванням методу розробленого для атенуйованих протиротавірусних вакцин [12]. Ця методика заснована на прямому методі прогнозування специфічної ефективності такого типу вакцини для населення будь-якої країни світу або окремих її регіонів, де до цього часу ефективність протиротавірусних вакцин не підтверджена клінічними випробуваннями, але відомі особливості циркуляції певних генотипів ротавірусів серед населення.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

Метод розрахунку ефективності вакцини на основі штаму RIX4114, заснований на даних

клінічних спостережень у дітей з 11 латиноамериканських країн, де було показано різний ступінь її ефективності проти гастроентериту, спричиненого ротавірусами з генотипами G1P[8]; G3P[8], G4P[8], G9P[8] та G2P[4], ізольованими з фекалій цих дітей [13]. Всі ізольовані штами були згруповані відповідно до різних ступенів гомології з вакцинним штамом G1P[8], а саме: збігались за G- та P-генотипами; збігались тільки за одним з G – або P-генотипом; не збігались за жодним з генотипів.

До участі в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному випробуванні протиротавірусної вакцини на основі штаму RIX4114 (ІІІ фаза досліджень) залучались здорові діти віком 6-13 тижнів. Діти були рандомізовані для отримання двох доз вакцини або плацебо для прийому всередину — першу дозу при 1-му відвідуванні та другу — при 2-му, яке відбувалося через 1-2 місяці після першого. Після призначення другої дози за всією когортою дітей спостерігали в середньому протягом 100 днів, починаючи від застосування першої дози, з метою оцінки побічних явищ, включаючи частоту інвагінації кишечника (когорта для оцінки безпеки, оцінка при 3-му відвідуванні); підгрупу дітей грудного віку спостерігали протягом 9–10 місяців для оцінки ефективності (когорта для оцінки ефективності, оцінка при 4-му відвідуванні).

Методом імуноферментного аналізу із застосуванням тест-системи Ротаклон (Meridian Bioscience, США) виявляли антигени ротавірусу у зразках клінічного матеріалу від кожної дитини з важким гастроентеритом [4, 7, 8]. Генотипування ротавірусів проводили методом ЗТ-ПЛР [10].

Основним критерієм оцінки ефективності було попередження важкого ротавірусного гастроентериту за період від 2 тижнів після застосування другої дози вакцини до досягнення дитиною віку 1 року (тобто до завершення повного курсу вакцинації). Додатковими критеріями оцінки були ефективність попередження важкого ротавірусного гастроентериту за шкалою Vesikari, викликаного певними генотипами ротавірусів, і ефективність проти важкого ротавірусного гастроентериту, що виник після прийому першої дози вакцини. Інші критерії оцінки включали попередження госпіталізації з приводу ротавірусного гастроентериту і госпіталізації з приводу і важкого гастроентериту будь-якої етіології.

Для розрахунку ефективності вакцини використовували когорту за «протоколом дослідження» та включали учасників, які завершили повний курс вакцинації і повністю дотримували

лись протоколу. Загальна когорта, сформована для оцінки ефективності, була використана для розрахунку ефективності, починаючи від часу застосування першої дози, і включала всіх дітей, які отримували хоча б одну дозу вакцини або плацебо. Для кожного критерію ефективності відносні частки дітей, у яких спостерігався хоча б один епізод гастроентериту, порівнювали між групами і виражали у вигляді відносного ризику. Ефективність вакцини розраховували з 95% довірчим інтервалом за наступною формулою: $(1 - \text{відносний ризик}) \times 100\%$. 95% довірчі інтервали для ефективності вакцини розраховували по точному довірчому інтервалу за допомогою коефіцієнта Пуассона для частот [16]. При аналізі ефективності вакцини за кожним G-генотипом вірусу число дітей підраховували в кожній G-категорії, коли за один епізод виділяли більше одного G-типу. Сукупний ризик розвитку першого епізоду важкого ротавірусного гастроентериту між порівнюваними групами оцінювали як мінус-логарифмічне перетворення кривої виживання Каплана-Мейера [9]. Результати досліджень представлені в табл. 1.

При оцінці методу прогнозування генотип-специфічної ефективності протиротавірусної вакцини використовуються дані щодо циркуляції трьох вказаних вище підгруп штамів ротавірусів за гомологією до вакцинного штаму як

значущі ваги за методом [11]. Розрахунок генотип-специфічної ефективності протиротавірусної вакцини проти ГКІ ротавірусної етіології, з важкістю за шкалою Vesikari <11 та >11 балів проводять за формулою (1).

У формулі використовують попередньо розраховані долеві частки групи штамів певної гомології в інтервалі [0,1] та дані щодо генотип-специфічної ефективності вакцини проти штамів ротавірусів певної гомології, отримані при клінічних дослідженнях вакцини в 11 латиноамериканських країнах та Фінляндії [13, 17].

Для встановлення нижньої та верхньої границь чутливості методу потрібно змінити картину поширеності штамів з метою відображення найгіршого та найкращого варіанту розвитку подій. За модельний варіант приймається випадок ротавірусного гастроентериту з важкістю за шкалою Vesikari >11 балів. При моделюванні найгіршого варіанту поширення штамів для оцінки ефективності вакцини використовуються дані щодо регіонів, де спостерігалась найбільша кількість випадків РВІ з важкістю за шкалою Vesikari >11, викликана штамми, не гомологічними вакцинному за одним або обома G- та P-генотипами, і найменша — штамом з генотипом G1P[8]. Аналогічно при моделюванні найкращого варіанту використовують найвищі дані по розподілу штамів у регіонах, де випадки за-

$$\text{Повна ефективність вакцини} = \sum_{i=1}^{3 \text{ групи}} \frac{\text{Доля частки групи штамів певної гомології}}{\text{Генотип-специфічна ефективність вакцини проти штамів певної гомології}} \quad (1)$$

Таблиця 1

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИРОТАВІРУСНОЇ ВАКЦИНИ В ПРОФІЛАКТИЦІ ГАСТРОЕНТЕРИТУ В ПЕРІОД ВІД ДВОХ ТИЖНІВ ПІСЛЯ ПРИЙОМУ ДРУГОЇ ДОЗИ ДО ДОСЯГНЕННЯ ДИТИНОЮ 1 РОКУ [13]

Тип гастроентериту	Протиротавірусна вакцина (N = 9009)		Плацебо (N = 8858)		Відносний ризик	Ефективність вакцини (95% ДІ)
	кількість дітей з >1 епізодом	відношення на 1000 дитинороків	кількість дітей з >1 епізодом	відношення на 1000 дитинороків		
Важкий ротавірусний гастроентерит						
Важкий	12	2,0	77	13,3	0,153	84,7 (від 71,7 до 92,4)
Госпіталізація	9	1,5	59	10,2	0,150	85,0 (від 69,6 до 93,5)
Гастроентерит будь-якої етіології						
Важкий	183	30,9	300	51,7	0,600	40,0 (від 27,7 до 50,4)
Госпіталізація	145	24,5	246	42,4	0,580	42,0 (від 28,6 до 53,1)
Генотип-специфічний ротавірусний гастроентерит з оцінкою за шкалою Vesikari <11 балів						
G1P[8]	3	0,5	36	6,2	0,082	91,8 (від 74,1 до 98,4)
G3P[8], G4P[8], G9P[8]	4	0,66	31	5,3	0,126	87,3 (від 64,1 до 96,7)
G2P[4]	6	1,0	10	1,7	0,590	41,0 (від 79,2 до 82,4)
Генотип-специфічний важкий ротавірусний гастроентерит з оцінкою за шкалою Vesikari >11 балів						
G1P[8]	3	0,5	32	5,5	0,092	90,8 (від 70,5 до 98,2)
G3P[8], G4P[8], G9P[8]	4	0,7	30	5,2	0,130	86,9 (від 62,8 до 96,6)
G2P[4]	5	0,8	9	1,5	0,546	45,4 (від 81,5 до 85,6)

хворювання були викликані штамами, гомологічними за одним або обома G- та P-генотипами, та найнижчі дані по розподілу штамів, які не є гомологами вакцинному штаму RIX4114 (генотип G1P[8]).

За даними літератури наведена методика прогнозування генотип-специфічної ефективності вакцини була апробована з використанням даних фази II клінічних досліджень, які проводились у Бразилії, Венесуелі і Мексиці [3, 15]. В них була показана не тільки повна ефективність вакцини на основі штаму RIX4114, але і визначені генотипи штамів ротавірусів, ізольованих від дітей в цьому клінічному дослідженні. Автором [12] була теоретично розрахована ефективність вакцини в групі плацебо з урахуванням генотипів ротавірусів, ізольованих від дітей цієї групи, та порівняна з ефективністю вакцини, визначеної при клінічному дослідженні.

Розподіл G/P генотипів ротавірусів серед дітей в групі плацебо найкраще віддзеркалює природну циркуляцію штамів у досліджуваному регіоні [10]. Оскільки за результатами клінічних досліджень, проведених у Латинській Америці,

був знайдений розподіл генотипів ротавірусів тільки за G-типом, було зроблено припущення, що ротавіруси з генотипами G1, G3, G4, та G9 мають також генотип P[8], у той час, коли штами з генотипом G2 асоційовані з генотипом P[4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Методом ПЛР із зворотною транскрипцією була показана циркуляція серед дітей в Україні ротавірусів групи А чотирьох генотипів: G1P[8], G4P[8], G3P[8], G2P[4], при домінуванні G1P[8]. Використовуючи дані щодо генотип-специфічної ефективності протиротавірусної вакцини на основі штаму RIX4114, ми провели оцінку її очікуваної ефективності як у цілому в Україні, так і окремо у Києві та Одеській області як у найбільш густонаселених регіонах з інтенсивною міграцією населення.

Показано, що очікувана ефективність використання протиротавірусної вакцини на основі зазначеного штаму становить 0,812 для всієї України (табл. 3), тобто у випадку її застосування в Україні кількість важких випадків ротавірусної інфекції серед дітей раннього віку зменшить-

Таблиця 2

ПОРІВНЯННЯ ТЕОРЕТИЧНО РОЗРАХОВАНОЇ ТА ПІДТВЕРДЖЕНОЇ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИРОТАВІРУСНОЇ ВАКЦИНИ НА ОСНОВІ ШТАМУ RIX4114 ДЛЯ КРАЇН ЛАТИНСЬКОЇ АМЕРИКИ

Антигенні білки, гомологічні білкам вакцинного штаму G1P[8]	Розподіл генотипів у Латинській Америці за експериментальними даними [17]	Генотип-специфічна ефективність вакцини проти важкого ротавірусного гастроентериту з оцінкою за шкалою Vesikari >11 балів [13]	Розрахований результат	Результат клінічних досліджень
Гомологічні за обома G- та P-генотипами	0,59	0,908	0,536	
Гомологічні за G- або P-генотипом	0,33	0,869	0,287	
Не мають гомології за обома G- та P-генотипами	0,08	0,454	0,036	
Сумарна ефективність			0,859	0,86

Таблиця 3

ОЧІКУВАНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИРОТАВІРУСНОЇ ВАКЦИНИ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ

Антигенні білки, гомологічні білкам вакцинного штаму G1P[8]	Розподіл генотипів на території України	Генотип-специфічна ефективність вакцини проти ротавірусного гастроентериту [13]	Результат
Гомологічні за обома G- та P-генотипами	0,33	0,908	0,3
Гомологічні за G- або P-генотипом	0,51	0,869	0,44
Не мають гомології за обома G- та P-генотипами	0,16	0,454	0,072
Сумарна ефективність			0,812

ся на 81,2%; 0,841 (84,1%) — для міста Києва (табл. 4) і 0,804 (80,4%) — для Одеської області (табл. 5). При цьому результати теоретично розрахованої ефективності вакцини повністю узгоджуються з результатами клінічних досліджень ефективності цієї вакцини (0,847) у Латинській Америці та Фінляндії [13, 17].

При прогнозі найгіршого та найкращого варіанту розподілу штамів ротавірусів (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,766 та 0,857, відповідно) отримані розрахункові дані, які вкладались у

межі довірчого інтервалу результату клінічних досліджень (95% ДІ: 0,717–0,924). Це свідчить про те, що при різних варіантах розподілу штамів ротавірусів ефективність вакцини буде достатньо високою (табл. 6, 7).

ВИСНОВКИ

Показано, що в Україні в циркуляції серед дітей раннього віку домінують ротавіруси людини з генотипами G1P[8], G2P[4]%, G3P[8]%, G4P[8]%, і такий профіль циркуляції не відрізняється

Таблиця 4

ОЧІКУВАНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИРОТАВІРУСНОЇ ВАКЦИНИ НА ТЕРИТОРІЇ МІСТА КИЄВА

Антигенні білки, гомологічні білкам вакцинного штаму G1P[8]	Розподіл генотипів на території України	Генотип-специфічна ефективність вакцини проти ротавірусного гастроентериту [13]	Результат
Гомологічні за обома G- та P-генотипами	0,21	0,908	0,19
Гомологічні за G- або P-генотипом	0,705	0,869	0,613
Не мають гомології за обома G- та P-генотипами	0,085	0,454	0,038
Сумарна ефективність			0,841

Таблиця 5

ОЧІКУВАНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИРОТАВІРУСНОЇ ВАКЦИНИ НА ТЕРИТОРІЇ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Антигенні білки, гомологічні білкам вакцинного штаму G1P[8]	Розподіл генотипів на території Одеської області	Генотип-специфічна ефективність вакцини проти ротавірусного гастроентериту [13]	Результат
Гомологічні за обома G- та P-генотипами	0,49	0,918	0,445
Гомологічні за G- або P-генотипом	0,31	0,873	0,269
Не мають гомології за обома G- та P-генотипами	0,2	0,410	0,09
Сумарна ефективність			0,804

Таблиця 6

ОЧІКУВАНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИРОТАВІРУСНОЇ ВАКЦИНИ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ ПРИ НАЙГІРШОМУ СЦЕНАРІЇ РОЗПОДІЛУ ШТАМІВ РОТАВІРУСІВ НА ЇЇ ТЕРИТОРІЇ

Антигенні білки, гомологічні білкам вакцинного штаму G1P[8]	Найгірший сценарій розподілу штамів ротавірусів на території України	Дані, нормалізовані до 100%	Генотип-специфічна ефективність вакцини проти важкого ротавірусного гастроентериту з оцінкою за шкалою Vesikari >11 балів [13]	Результат
Гомологічні за обома G- та P-генотипами	0,21	0,292	0,908	0,265
Гомологічні за G- або P-генотипом	0,31	0,431	0,869	0,375
Не мають гомології за обома G- та P-генотипами	0,2	0,278	0,454	0,126
Сумарна ефективність				0,766

ОЧІКУВАНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИРОТАВІРУСНОЇ ВАКЦИНИ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ ПРИ НАЙКРАЩОМУ СЦЕНАРІЇ РОЗПОДІЛУ ШТАМІВ РОТАВІРУСІВ НА ЇЇ ТЕРИТОРІЇ

Антигенні білки, гомологічні білкам вакцинного штаму G1P[8]	Найкращий сценарій розподілу штамів ротавірусів на території України	Дані, нормалізовані до 100%	Генотип-специфічна ефективність вакцини проти важкого ротавірусного гастроентериту з оцінкою за шкалою Vesikari >11 балів [13]	Результат
Гомологічні за обома G- та P-генотипами	0,49	0,383	0,908	0,348
Гомологічні за G- або P-генотипом	0,705	0,551	0,869	0,479
Не мають гомології за обома G- та P-генотипами	0,085	0,066	0,454	0,03
Сумарна ефективність				0,857

няється від профілю генотипів ротавірусів, що циркулюють в Європі. На основі аналізу циркуляції штамів ротавірусів різних генотипів серед дітей Одеської області, Києва та в цілому України було розраховано можливу ефективність атенуйованої протиротавірусної вакцини на основі штаму RIX4114. Розраховано, що її генотип-специфічна ефективність складала 0,812 (81,2%) для всієї України, 0,841 (84,1%) — для міста Києва та 0,804 (80,4%) — для Одеської області. Одержані нами результати розрахунку генотип-специфічної ефективності протиротавірусної вакцини на основі штаму RIX4114 на території України та в її регіонах виявились аналогічними теоретично визначеним і одержаним під час клінічних досліджень ефективності цієї вакцини (0,847), в Латинській Америці та Фінляндії. При прогнозі найгіршого та найкращого варіанту розподілу штамів ротавірусів (95% ДІ: 0,766 та 0,857, відповідно) отримані розрахункові дані вкладались у межі довірчого інтервалу (ДІ) результатів клінічних досліджень (95% ДІ: 0,717–0,924). Це свідчить про те, що при різних варіантах розподілу штамів ротавірусів на території України ефективність вакцини буде достатньо високою. Отримані результати можуть бути корисними при оцінці стратегічних рішень щодо масового використання протиротавірусної вакцини як в окремих регіонах, так і в масштабах всієї країни.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Дзюблик І.В. Ротавірусна інфекція у дітей України / І.В. Дзюблик, О.В. Обертинська, І.Г. Костенко, О.Б. Надрага // Профілактична медицина. — 2009. — №2. — С. 22-27.
2. Наказ МОЗ України № 765. «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості та обігу медичних імунобіологічних препаратів».
3. Подколзин А. Т. Адаптированная к практическому применению методика [P]G генотипирования ротавирусов группы А. Молекулярная диагностика. — 2007. — М., 2007. — Т. 3.
4. Bresee J. First report from the Asian Rotavirus Surveillance Network / [J. Bresee, Z.-Y. Fang, B. Wang et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 10. — P. 988-95.
5. Dzyublik I. Virus diseases of guts in children / [I. Dzyublik, O. Nadraga, O. Obertynska, S. Voronenko et al.] // Collection of sci. works of staff members of P.L. Shupyk NMAHE. — Kyiv (Ukraine), 2008. — Vol. 17 (2). — P. 620-632.
6. Glass R. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges / [R. Glass, U. Parashar, J. Bresee, R. Turcios et al.] // Lancet. — 2006 July 22. — № 368. — P. 323-332.
7. Griffin D.D. Surveillance of rotavirus strains in the United States: identification of unusual strains / [D.D. Griffin, C.D. Kirkwood, U.D. Parashar et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2000. — Vol. 38. — P. 2784-27877.
8. Hsu V.P. Use of active surveillance to validate International Classification of Diseases code estimates of rotavirus hospitalizations in children / [V.P. Hsu, M.A. Staat, N. Roberts et al.] // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115. — P. 78-82.
9. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations / E.L. Kaplan, P. J. Meier // Amer. Statist. Assn. — 1958. — Vol. 53. — P. 457-481.
10. Pang X.L. Rotaviruses detected by reverse transcription polymerase chain reaction in acute gastroenteritis during trial of rhesus-human reassortant rotavirus tetravalent vaccine: implications for vaccine efficacy analysis / [X.L. Pang, J. Joensuu, Y. Hoshino,

- A.Z. Kapikian et al.] // J. Clin. Virol. — 1999. — Vol. 13. — P. 9-16.
11. Parashar U.D. Rotavirus and severe childhood diarrhea / [U.D. Parashar, C.J. Gibson, J.S. Bresse, R.I. Glass] // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 12. — P. 304-306.
 12. Rose J. Simulating the impacts of mass vaccination with live attenuated human rotavirus vaccine in a developing country. Thesis/dissertation for the Doctor of Philosophy degree. — Case Western Reserve University. — January 2010.
 13. Ruiz-Palacios G.M. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis / [G.M. Ruiz-Palacios, I. Perez-Schael, F.R. Velazquez, H. Abate et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006 Jan 5. — Vol. 354(1). — P. 11-22.
 14. Salinas B. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants / [B. Salinas, I. Perez Schael, A.C. Linhares, G.M. Ruiz Palacios et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2005 Sep. — Vol. 24(9). — P. 807-816.
 15. Soriano-Gabarro M. Burden of rotavirus disease in European union countries / [M. Soriano-Gabarro, J. Mrucowicz, T. Vesikari et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2006. — Vol. 25. — P. 7-11.
 16. Tang M.L. Comment on: confidence limits for the ratio of two rates based on likelihood scores: non-iterative method / M.L. Tang, H.K. Ng // Stat. Med. — 2004. — Vol. 23. — P. 685-692.
 17. Vesikari T. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants / [T. Vesikari, A. Karvonen, L. Puustinen, S.Q. Zeng et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2004 Oct. — Vol. 23(10). — P. 937-943.

УДК 576.858.07:616.988:616.34-0.22.7-053.31-07

С.А. Соловьев, Е.П. Трохименко, И.В. Дзюблик

ОЦЕНКА МЕТОДА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕНОТИП-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В УКРАИНЕ

С появлением новых вакцин для специфической профилактики ротавирусной инфекции у детей раннего возраста, которые могут быть введены в календарь прививок, разработка соответствующих методик исследования эффективности вакцинации становится все более жизненно важной. Целью работы была оценка метода прогнозирования генотип-специфической эффективности профилактики ротавирусной инфекции в Украине при применении живой аттенуированной противоротавирусной вакцины на основе штамма RIX4114 ротавируса человека.

Ключевые слова: ротавирусы; противоротавирусная вакцина; генотипы; эффективность; специфическая профилактика

UDC 576.858.07:616.988:616.34-0.22.7-053.31-07

S.A. Solovyov, O.P. Trokhymenko, I.V. Dzyublyk

EVALUATION OF THE METHOD OF PROJECTING GENOTYPE-SPECIFIC EFFICACY OF ROTAVIRUS INFECTION PREVENTION IN UKRAINE

With the advent of new vaccines for specific prevention of rotavirus infection in infants that may be introduced into the immunization schedule, the development of appropriate methods for studying the effectiveness of vaccination is becoming increasingly vital. The aim of the work was to evaluate the method of projecting the genotype-specific efficacy of the prevention of rotavirus infection in Ukraine with the use of live attenuated rotavirus vaccine based on rotavirus strain RIX4114.

Key words: rotavirus; antirotavirus vaccine; genotypes; efficiency; specific prevention

Адреса для листування:

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Кафедра вірусології

Тел. (044) 205-49-88

e-mail: solovyov@i.ua

Надійшла до редакції:

15.04.2011

УДК 615.454.1:615.281:578.81

Л.С. СТРЕЛЬНИКОВ, М.М. ТКАЧ, О.П. СТРИЛЕЦЬ, О.А. ЄРЕЩЕНКО, Г.І. КАБАЧНИЙ
*Національний фармацевтичний університет***ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГЕЛЮ
З БАКТЕРІОФАГОМ СТАФІЛОКОКОВИМ**

Досліджена гостра токсичність гелю з бактеріофагом стафілококовим методом одноразового нанесення на поверхню шкіри мишей. В результаті дослідження встановлено, що гель з бактеріофагом стафілококовим не володіє токсичною дією і відноситься до речовин VI класу токсичності.

Ключові слова: бактеріофаг стафілококовий; гель; гостра токсичність

ВСТУП

Основу сучасної фармакотерапії стафілококових уражень шкіри займають препарати, які містять антимікробні, ранозагоювальні, проти-запальні речовини, що чинять комплексну дію на патологічний процес. Аналіз номенклатури сучасних лікарських засобів для місцевої фармакотерапії стафілококових піодермій показав, що більшість препаратів містить антибіотики та антимікробні речовини [4, 8]. Застосування таких препаратів має багато переваг, проте необхідно враховувати їх антибактеріальний спектр. Також слід враховувати, що багато штамів мікроорганізмів мають резистентність до дії антибіотиків [6, 7]. Окрім того антибіотики, які входять до складу сучасних м'яких лікарських засобів, можуть викликати алергічні реакції, мають низьку селективність і токсичність дії. Їх застосування є обмеженим для деякої категорії пацієнтів (у новонароджених, жінок під час лактації та ін.) [1, 6].

Останнім часом перспективними для вирішення поставленої проблеми є використання бактеріофагів для лікування стафілококових інфекцій шкіри і створення на їх основі сучасних лікарських засобів [1, 6]. Бактеріофаги — це віруси, які внаслідок своєї життєдіяльності призводять до лізису бактеріальної клітини [1]. Бактеріофаги мають багато переваг перед антибіотиками: вони безпечні, високоселективні, не призводять до розвитку побічних та алергічних реакцій з боку макроорганізму, не мають проти-показань [6]. Але незважаючи на всі переваги фагових препаратів на сьогодні, вони мають обмежений асортимент лікарських форм, що зву-жує спектр їх застосування [6].

Особливо перспективною при лікуванні стафілококових піодермій є м'яка лікарська форма

з бактеріофагом стафілококовим, яка була розроблена співробітниками кафедри біотехнології Національного фармацевтичного університету.

Розробка нових лікарських засобів на основі відомих раніше субстанцій включає використання допоміжних речовин, які самі по собі та в комбінаціях можуть спричинити токсичну дію на макроорганізм [2, 5]. Тому метою даної роботи було дослідження гострої токсичності м'якої лікарської форми з бактеріофагом стафілококовим у вигляді гелю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджувався гель з бактеріофагом стафілококовим під умовною назвою «Піофаг-гель», який містить у своєму складі віріони бактеріофагастафілококового, карбопол, макрогол 1500. Гостру токсичність «Піофаг-гелю» вивчали при одноразовому нашкірному нанесенні мишам, вирощеним на стандартному раціоні в розпліднику віварію Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ. Вибір доз проводили відповідно до методичних рекомендацій [3, 5]. Лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності була обрана максимальна доза шостого класу токсичності (відносно нешкідливі речовини) з урахуванням шляху введення, а саме при нашкірному нанесенні — 22600 мг/кг. В експерименті використано 8 мишей масою 20,0–24,0 г. Тест-зразок гелю з бактеріофагом наносили в дозі 22600 мг/кг на вистрижену ділянку шкіри тварин розміром 35 см², що складає приблизно 70 % від площі шкірних покривів мишей. Спостереження за тваринами проводили протягом 2 тижнів відповідно до методичних рекомендацій [3, 5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження гострої токсичності показали, що після одноразового нашкірного нанесення препарату «Піофаг-гель» у дозі

22600 мг/кг протягом 2-тижневих спостережень не було виявлено інтоксикації у мишей.

Тварини були охайними, активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судоми не спостерігалися. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була в нормі. Шкіра тварин також була в нормі. Усі тварини до кінця експерименту залишались активними. Загибелі тварин не відбувалося.

Згідно з методикою вивчення гострої токсичності для оцінки токсичного впливу препарату на організм тварин проводили дослідження динаміки маси тіла тварин. Отримані результати порівнювали з динамікою маси тіла інтактною групи, тварини якої не отримували досліджуваного препарату і відповідали тваринам дослідних груп за віком (табл. 1).

Дослідження маси тіла в динаміці показало, що в групах тварин після нашкірного застосування «Піофаг-гелю» протягом терміну спостереження відбувається незначне коливання маси тіла. Проте ці показники не мають статистично значущих відмінностей від групи тварин інтактного контролю.

Після закінчення терміну спостереження (14 діб) був проведений розтин та макроскопічний огляд внутрішніх органів тварин. Під час розтину при дослідженні внутрішніх органів тварин не виявлено ознак інтоксикації або ін-

ших проявів патологічних процесів. За розміром, кольором, консистенцією, а також розташуванням внутрішні органи тварин не виходили за межі норми та не відрізнялися від внутрішніх органів групи інтактних тварин. З боку масових коефіцієнтів внутрішніх органів тварин видимої патології не виявили, про що свідчать дані масових коефіцієнтів внутрішніх органів тварин (табл. 2).

ВИСНОВКИ

Експериментально вивчена гостра токсичність дії гелю з бактеріофагом стафілококовим. Доведено, що гель з бактеріофагом стафілококовим відноситься до речовин VI класу токсичності (відносно нетоксичні речовини).

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Адамс М. Бактеріофаги / Адамс М. — М.: Изд-во Иностран. лит., 1961. — 397 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Коваленко В. М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів : Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / [В.М. Коваленко, О.В. Стефанов, Ю.М. Максимов та ін.] — К., 2001. — С. 74-97.

Таблиця 1

ДИНАМІКА МАСИ ТІЛА ТВАРИН ПРИ ВИВЧЕННІ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ «ПІОФАГ-ГЕЛЮ» ПРИ НАШКІРНОМУ ЗАСТОСУВАННІ В ДОЗІ 22600 МГ/КГ

Вид та стать тварин	Групи тварин	Динаміка маси тіла, г			
		вихідні дані	3 доби	7 діб	14 діб
Миші (самиці)	Піофаг-гель	22,37±0,43	22,93±0,59	24,40±1,12	25,23±1,37
	Інтактний контроль	21,77±0,43	22,40±0,65	23,78±0,88	25,02±1,18

Примітка. n=8.

Таблиця 2

МАСОВІ КОЕФІЦІЄНТИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ТВАРИН ($\bar{x} \pm S_x$) ПРИ ВИВЧЕННІ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ «ПІОФАГ-ГЕЛЮ» ПРИ НАШКІРНОМУ ЗАСТОСУВАННІ В ДОЗІ 22600 МГ/КГ

Показник	Масовий коефіцієнт органу, %	
	піофаг-гель	інтактний контроль
Миші (самиці)		
Печінка	4,90±0,18	4,49±0,18
Нирки	прав.	0,51±0,03
	лів.	0,51±0,03
Легені	0,87±0,05	0,88±0,04
Наднирники	0,06±0,01	0,04±0,01
Серце	0,48±0,01	0,47±0,01
Селезінка	0,66±0,09	0,89±0,21
Тимус	0,30±0,03	0,29±0,03

Примітка. n=8.

4. Нажмутдинова Д.К. Рациональный выбор антибиотикотерапии при пиодермиях / Д.К. Нажмутдинова, Т.В. Таха // Дерматол. Косметол. и пластическая хирургия. — 2008. — Т. 16, №8. — С. 552-555.
5. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [О.В. Стефанов, Н.В. Литвинова, М.А. Філоненко-Патрушева, С.Б. Французова та ін.]. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
6. Функнер Е.В. Микробиологические и технологические аспекты разработки комплексного препарата бактериофагов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2007. — 23 с.
7. Alanis A.J. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era / A. J. Alanis // Archives of medical res. — 2005. — № 36. — P. 697-705.
8. Cislo M. Bacteriophage treatment of suppurative skin infection / M. Cislo, M. Dabrowski, D. Weber-Dabrowska // Archivum immunol. et therapiae experimentalis. — 1987. — Vol. 35, № 2. — P. 175-183.

УДК 615.454.1:615.281:578.81

Л.С. Стрельников, М.Н. Ткач, О.П. Стрилец, О.А. Ерещенко, Г.И. Кабачный

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ГЕЛЯ С БАКТЕРИОФАГОМ СТАФИЛОКОККОВЫМ

Исследована острая токсичность геля с бактериофагом стафилококковым методом одноразового нанесения на поверхность кожи мышей. В результате исследования установлено, что гель с бактериофагом стафилококковым не обладает токсическим действием и относится к веществам VI класса токсичности.

Ключевые слова: бактериофаг стафилококковый; гель; острая токсичность

UDC 615.454.1:615.281:578.81

L.S. Strelnikov, M.M. Tkach, O.P. Strilets, O.A. Ereshchenko, G.I. Kabachniy

STUDY OF ACUTE TOXICITY OF THE GEL WITH BACTERIOPHAGES STAPHYLOCOCCUS

The acute toxicity of the gel with bacteriophages staphylococcus by a one-time application to the skin of mice has been investigated. The study found that the gel with bacteriophages staphylococcus has not toxic effect and is a substance of Class VI toxicity.

Key words: bacteriophages staphylococcus; gel; acute toxicity

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Кафедра біотехнології
Тел. (057) 706-47-87

Надійшла до редакції:
12.04.2011

**ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ
В ЖУРНАЛІ «УКРАЇНСЬКИЙ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»**

- Дорозгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10–11 сторінок), присвячені біофармацевтичним дослідженням лікарських препаратів, експериментальній фармакології, біохімії, фармакогнозії та фармхімії. Перевага в опублікуванні надається статтям, які містять дані щодо використання результатів біологічних, біохімічних, фармакологічних і біофармацевтичних досліджень.
- Текст статті друкується кеглем № 14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва — 3 см, справа — 1 см, зверху та знизу — по 2 см) і починається з таких даних: індекс УДК, ініціали та прізвища всіх авторів (рівняти по лівому краю), назва організацій (курсив, рівняти по лівому краю), в яких виконана робота (якщо авторів декілька, відомості про кожного подаються окремими рядками), назва статті (жирним шрифтом, рівняти по лівому краю), анотація укр. мовою (по центру: АНОТАЦІЯ; з абзацу: текст анотації; з абзацу: Ключові слова: перелік ключових слів (понять) у кількості 3–8. Далі з абзацу (через пропущений рядок) починається текст статті.
- Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті і виділяти обов'язкові структурні елементи:
 - Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими або практичними питаннями.
 - Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано вирішення даної проблеми і на які спирається автор.
 - Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття.
 - Формулювання цілей (завдання) статті.
 - Викладення основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів.
 - Висновки з проведеного дослідження та перспективи подальшого розвитку даного напрямку.
 - Перелік використаних джерел інформації, розташованих за алфавітом (спочатку — роботи вітчизняних авторів, потім — зарубіжних). Цитовані джерела позначаються у тексті цифрами (у квадратних дужках). Джерел інформації має бути не менше п'яти; оформлення — за останніми вимогами ВАК.
- Стаття супроводжується трьома анотаціями: українською (на початку статті, якщо вона написана українською мовою), російською та англійською (в кінці статті). Анотації повинні містити: індекс УДК, ініціали та прізвища всіх авторів, назву статті, ключові слова. Зразок оформлення анотацій:

УДК
Ініціали і фамилии авторов
НАЗВАНІЕ СТАТЬИ
АННОТАЦИЯ
Текст (с абзаца)
Ключевые слова

UDC
L. P. Dorokhova
DIRECTIONS OF THE ARTICLE
RESUME
The view the constant
Key words

- Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw (версія не пізніше 11); ISIS draw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw (версія не пізніше 11); рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300–600dpi Gray Scale (256 градацій сірого), JPG не менше 1 Мб. Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см. Кожен рисунок, діаграма, таблиця подаються в окремому файлі.
- У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.
- Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотньому боці кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.
- Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовок. На полях рукопису необхідно вказати місце розташування рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.
- Усі матеріали подаються до редакції у двох екземплярах. Один екземпляр друкується так, як передбачено автором розташування всього графічного і текстового матеріалу. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами і оформляється окремо: текст, рисунки, діаграми, схеми.
- Стаття супроводжується експертним висновком, рецензією та направленням від організації (для авторів НФаУ — це розпорядження «До друку» за підписом відповідальної особи НФаУ).
- До статті на окремому аркуші та в електронному вигляді додаються відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування; номери телефонів і факсів, E-mail.
- Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.
- Статті, відслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.
- До друкованого варіанту статті (2 екз.) додається електронна копія на дискеті (або на іншому виді електронного носія) у форматі MS Word.
- Статті приймаються відповідальним секретарем журналу Галузінською Л.В. за адресою: м. Харків, вул. Мельникова, 12, кафедра біохімії.
К. т. (057) 706-30-99, (067) 119-94-85. E-mail: azagayko@mail.ru.

ЗМІСТ

ФАРМАКОЛОГІЯ

ВПЛИВ ПАРАЦЕТАМОЛУ НА ПРОЦЕСИ АПОПТОЗУ ХОНДРОЦИТІВ В УМОВАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗУ

І. А. Зупанець, В. О. Туляков, С. К. Шебеко 4

ЗВ'ЯЗОК «СТРУКТУРА-АНАБОЛІЧНА АКТИВНІСТЬ» У РЯДУ ПОХІДНИХ (2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО-3Н- ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)-ОЦТОВИХ КИСЛОТ

М.О. Алексеева, О.О. Алтухов, С.В. Колісник, А.І. Березнякова,
В.В. Болотов, І.Ю. Тищенко 9

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ СЕРЕД ПОХІДНИХ 7-N-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

О.П. Матвійчук, А.В. Таран, Б.А. Самура, М.І. Романенко, Л.В. Євсєєва 13

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СИНТЕТИЧНИХ ОЛІГОПЕПТИДІВ НА АДАПТАЦІЙНУ ЗДАТНІСТЬ ТА ВИТРИВАЛІСТЬ ОРГАНІЗМУ НА МОДЕЛІ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ

І.В. Трутаєв 18

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НАСТОЙКИ З ЛИСТЯ ЧОРНОЇ ШОВКОВИЦІ

І.І. Медвідь, Л.С. Фіра 24

ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОЇ ГОНАДОТРОПНОЇ ТА ЕМБРІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ МАЗІ «ГЛІТАЦИД»

А.В. Березняков, С.Б. Попов 29

ФАРМАКОГНОЗІЯ

ДОСЛІДЖЕННЯ МОНО- ТА СЕСКВІТЕРПЕНОЇДНИХ СПОЛУК РОСЛИН РОДУ *GALINSOGA RUIZ ET PAV* ФЛОРИ УКРАЇНИ

В.І. Зеленець, В.М. Ковальов, Т.О. Краснікова 34

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ЕФІРНИХ ОЛІЙ *POTENTILLA ANSERINA L.* ТА *POTENTILLA ALBA L.*

А.М. Ковальова, Е.Р. Абдулкафарова, Т.В. Ільїна, Н.В. Сидора 39

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ

ВИЗНАЧЕННЯ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ВІТАМІННО-МІНЕРАЛЬНОМУ КОМПЛЕКСІ

О.Л. Левашова, С.М. Коваленко 46

МІКРОБІОЛОГІЯ

ОЦІНКА МЕТОДУ ПРОГНОЗУВАННЯ ГЕНОТИП-СПЕЦИФІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В УКРАЇНІ

С.О. Соловійов, О.П. Трохименко, І.В. Дзюблик 52

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГЕЛЮ З БАКТЕРІОФАГОМ СТАФІЛОКОКОВИМ ВИВЧЕННЯ ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТКІВ КУКУРУДЗИ

Л.С. Стрельников, М.М. Ткач, О.П. Стрілець, О.А. Єрещенко, Г.І. Кабачний 59

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ВЛИЯНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛА НА ПРОЦЕССЫ
АПОПТОЗА ХОНДРОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗА
И.А. Зупанец, В.А. Туляков, С.К. Шебеко4

INFLUENCE OF PARACETAMOL ON APOPTOSIS
PROCESSES OF CHONDROCYTES IN THE CONDITIONS
OF THE EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS
DEVELOPMENT
I.A. Zupanets, V.A. Tulyakov, S.K. Shebeko4

СВЯЗЬ «СТРУКТУРА-АНАБОЛИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ» В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ
(2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-3Н-ИНДОЛ-3-ИЛИДЕН)-
УКСУСНЫХ КИСЛОТ
*М.А. Алексеева, А.А. Алтухов, С.В. Колесник,
А.И. Березнякова, В.В. Болотов, И.Ю. Тищенко*9

CONNECTION «STRUCTURE-ANABOLIC ACTIVITY»
IN SERIES OF DERIVATIVES OF (2-OXO-1,2-DIHYDRO-
3H-INDOL-3-YLIDENE)- ACETIC ACIDS
*M.A. Alekseeva, A.A. Altukhov, S.V. Kolisnyk,
A.I. Bereznyakova, V.V. Bolotov, I.Yu. Tishchenko*9

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОСТРОЙ
ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ
СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 7-Н-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-
ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА
*О.П. Матвийчук, А.В. Таран, Б.А. Самура,
Н.И. Романенко, Л.В. Евсеева*13

STUDY OF DEPENDENCE OF ACUTE TOXICITY
AND DIURETIC ACTIVITY FROM CHEMICAL
STRUCTURE OF 7-*n*-METHYLBENZYL-8-SUBSTITUTED
THEOPHYLLINUM
*O.P. Matviychuk, A.V. Taran, B.A. Samura,
N.I. Romanenko, L.V. Evseeva*13

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ
ОЛИГОПЕПТИДОВ НА АДАПТАЦИОННЫЕ
СПОСОБНОСТИ И ВЫНОСЛИВОСТЬ ОРГАНИЗМА
НА МОДЕЛИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА
У КРЫС
И.В. Трутаев18

THE EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE
INFLUENCE OF SYNTHETIC OLYGOPEPTIDE ON
ADAPTATION AND TOLERANCE OF ORGANISM ON
THE MODEL OF IMOBILIZATION STRESS OF RATS
I.V. Trutaev18

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ
НАСТОЙКИ ИЗ ЛИСТЬЕВ ЧЕРНОЙ ШЕЛКОВИЦЫ
И. И. Медвидь, Л. С. Фира 24

INVESTIGATION OF THE MULBERRY LEAVES
TINCTURE ACUTE TOXICITY
I. I. Medvid, L. S. Fira 24

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОГО ГОНАДОТРОПНОГО
И ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МАЗИ
«ГЛИТАЦИД»
А.В. Березняков, С.Б. Попов 29

STUDY OF POTENTIAL GONADOTROPIC
AND EMBRYOTOXIC ACTION OF OINTMENT
«GLYTACID»
A. Bereznyakov, S. Popov 29

ИССЛЕДОВАНИЕ МОНО- И СЕСКВИТЕРПЕНОИДНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ РАСТЕНИЙ РОДА *GALINSOGA RUIZ*
ET PAV ФЛОРЫ УКРАИНЫ
В.И. Зеленец, В.Н. Ковалев, Т.А. Красникова 34

THE STUDY OF MONO- AND SESQUITERPENOIDS OF
THE GENUS *GALINSOGA RUIZ* ET PAV OF UKRAINIAN
FLORA
V. I. Zelenets, V. M. Kovalyov, T. O. Krasnikova 34

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО
СОСТАВА ЭФИРНЫХ МАСЕЛ *POTENTILLA*
ANSERINA L. И *POTENTILLA ALBA L.*
*А.М. Ковалёва, Э.Р. Абдулкафарова, Т.В. Ильина,
Н.В. Сидора* 39

COMPARATIVE STUDYING OF COMPONENTAL
STRUCTURE OF ESSENCIAL OILS OF *POTENTILLA*
ANSERINA L. AND *POTENTILLA ALBA L.*
*А.М.Ковалыова,Э.Р.Абдулкафарова,Т.В.Ильина,
N.V. Sydora* 39

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ
В ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОМ КОМПЛЕКСЕ
О.Л. Левашова, С.М. Коваленко 46

DETERMINATION OF OLIGOELEMENTS
IN VITAMINE-MINERAL COMPLEX
О.Л. Levashova, S.M. Kovalenko 46

ОЦЕНКА МЕТОДА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ГЕНОТИП-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРОФИЛАКТИКИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
В УКРАИНЕ
С.А. Соловьев, Е.П. Трохименко, И.В. Дзюблик 52

EVALUATION OF THE METHOD
OF PROJECTING GENOTYPE-SPECIFIC EFFICACY
OF ROTAVIRUS INFECTION PREVENTION
IN UKRAINE
S.A. Solovyov, O.P. Trokhymenko, I.V. Dzyublyk 52

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ГЕЛЯ
С БАКТЕРИОФАГОМ СТАФИЛОКОККОВЫМ
*Л.С. Стрельников, М.М. Ткач, О.П. Стрилец,
О.А. Ерещенко, Г.И. Кабачный* 59

STUDY OF ACUTE TOXICITY OF THE GEL
WITH BACTERIOPHAGES STAPHYLOCOCCUS
*L.S. Strelnikov, M.M. Tkach, O.P. Strilets,
O.A. Ereshchenko, G.I. Kabachnyi* 59

Для нотаток

Для нотаток

Літературний редактор: А. Л. Краснікова
Комп'ютерна верстка: М. Ю. Волощук
Коректор: А. Л. Краснікова

Підписано до друку 22.06.2011 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Ум. друк. арк. 5,58. Обл.-вид. арк. 8,0
Тираж 1500 пр.

Редакція: ПП «Фармітек»
Адреса: 61166, м. Харків, пр. Леніна, 40, а/с 4163
Тел./факс. (057)717-89-00
E-mail: provisor_editor@ukr.net,
chief_editor@megapolis.kharkov.ua
Виготовлено: ТОВ «НТМТ»