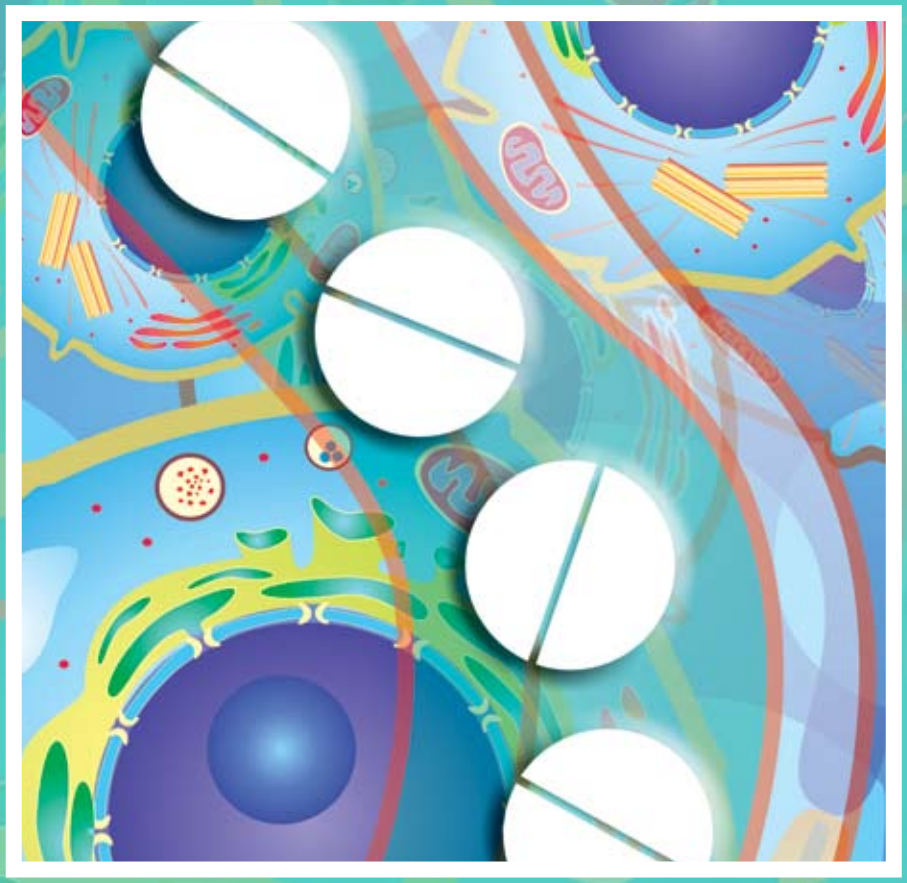
УКРАЇНСЬКИЙ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

вересень 2008



Фармакологія. Біохімія. Фармхімія — Фармакогнозія

Том I. №1

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

УКРАЇНСЬКИЙ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

УКРАИНСКИЙ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

UKRAINIAN BIOPHARMACEUTICAL JOURNAL

Том I, №1. – 2008

Харків
ПП «Фармітек»

Редакційна колегія:

Бондарь В.С., Березнякова А.І., Волчик І.В. *(заступник головного редактора)*, Вороніна Л.М., Гладченко О.М., Гладух Е.В., Гризодуб А.І., Гриценко І.С. *(науковий консультант)*, Дедух Н.В., Деримедвідь Л.В., Дикий І.Л., Дроговоз С.М., Загайко А.Л. *(відповідальний секретар)*, Залюбовська О.І., Зупанець І.А., Кисличенко В.С., Кравченко В.М., Малоштан Л.М. *(головний редактор)*, Маслова Н.Ф., Самура Б.А., Сахарова Т.С., Стрельніков Л.С., Філімонова Н.І., Черних В.П. *(головний науковий консультант)*, Яковлєва Л.В.

Редакційна рада:

Гольцев А.М., Германюк Т.А., Дев'яткіна Т.О., Краснопольский Ю.М., Мамчур В.Й., Мікулінський Ю.Ю., Петренко О.Ю., Сеннікова І.Г., Субота Н.П., Чайковський Ю.Б., Чекман І.С., Корольченко Л.В. (Москва), Сернов Л.М. (Москва)

В журналі публікуються статті за спеціальностями за класифікацію ВАК України 14.03.05 «Фармакологія», 03.00.04 «Біохімія» та 15.00.02 «Фармхімія – фармакогнозія».

Для керівників та працівників контрольно-аналітичних лабораторій фармацевтичних підприємств, співробітників контрольно-регуляторних органів фармацевтичної галузі, викладачів й аспірантів фармацевтичних та медико-біологічних навчальних закладів.

Рекомендовано вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол №11 від 28.05.2008 р.)

МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ МАЗІ, ЯКА МІСТИТЬ ОЛІЮ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ

Д.В. Семенів, Г.В. Бєлік, Я.О. Бутко

Івано-Франківський державний медичний університет

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: аронія чорноплідна, мембраностабілізуюча активність, лінійні рани, гемоліз еритроцитів.

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Рановий процес є складним комплексом патологічних реакцій організму, який розвивається у відповідь на пошкодження тканин і спрямований на процес відновлення. Виникнення і розвиток ранових дефектів відноситься до вільнорадикальних патологій, які супроводжуються активацією вільно-радикальних реакцій (ВРР) [3]. В результаті виникнення ранового процесу різко зростає продукція радикалів-ініціаторів і утворення проміжних вільно-радикальних продуктів — активні форми кисню (АФК), спостерігається інактивація системи антиоксидантного захисту [9].

Основним субстратом ВРР в рані є ненасичені жирні кислоти (НЖК), які входять до складу фосфоліпідів клітинних мембран і ліпопротеїдів плазми крові. В результаті окислення НЖК відбувається перекисна деградація молекул фосфоліпідів, що веде до зміни структури клітинних мембран і ліпопротеїдів, тобто порушення їх мембраностабілізуючих властивостей. Таким чином, пероксидація НЖК призводить до порушення бар`єрної функції шкіри, збільшення проникнення її для іонів, зменшення трансмембранних потенціалів і синтезу АТФ в мітохондріях. Все це призводить до порушення функціювання клітин шкіри [10].

Збільшення вмісту АФК призводить до денатурації вже синтезованого коллагену і до затримання загоєння ран.

Експериментальний і клінічний досвід свідчить про те, що найбільш оптимальною лікарською формою для місцевого лікування ран є мазі.

Асортимент мазей з мембраностабілізуючою дією сьогодні обмежений, у зв`язку з цим актуальним є створення і введення в фармацевтичну і медичну практику нових вітчизняних мембраностабілізуючих і ранозагоюючих мазей з компонентами природного походження. Крім того, мазі мають ряд переваг: в їх склад можна вводити різні за механізмом, фармакодинамікою гідрофільні і ліпофільні ФАР, регулювати за рахунок мазевої основи їх вивільнення і біодоступність, вводити речовини, які проявляють потенціюючу дію ФАР.

Враховуючи терапевтичну розширену дію ФАР плодів аронії (мембранопротекторні, протизапальні, регенеруючі, коагулюючі і інші властивості), перспективним є створення м`якої лікарської форми з олією плодів аронії чорноплідної [1, 5].

Фітохімічне вивчення плодів горобини чорноплідної дозволило виявити в її складі каротиноїди, поліфенольні сполуки, ідентифіковані як оксикоричні кислоти, кумарини, фенілкарбонові кислоти, вітаміни, мікроелементи, натуральні антиоксиданти, які збільшують перехват та елімінацію АФК і ліпідних радикалів і, тим самим, посилюють антиоксидантний захист шкіри та прискорюють загоєння ран. Це дало змогу припустити, що мазь, яка містить олію аронії чорноплідної буде мати антиоксидантну, мембраностабілізуючу і ранозагоюючу дію [5, 7].

Метою даної експериментальної роботи було вивчення мембранопротекторної активності мазі з олією аронії чорноплідної.

МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ

Мембранопротекторну активність мазі з олією аронії чорноплідної ми вивчали на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів у щурів за методом F.C. Jager (1968) [8].

Метод заснований на вивченні при 540 нм екстинкції безеритроцитарного гемоглобіну, який поступив до середовища внаслідок спонтанного лізису мембран еритроцитів, викликаного пероксидним окисленням ліпідів киснем.

Гемоліз еритроцитів розраховували за формулою:

$$X = \frac{(E_1 + E_2) \times 100}{2E_3},$$

де: E_1 и E_2 — екстинкція першої і другої проб, E_3 — екстинкція третьої проби.

Для вивчення мембранопротекторних властивостей мазі з олією аронії чорноплідної використано 24 щура-самця масою 200-350 г. Всі тварини були розділені на 4 групи по 6 щурів в кожній.

1 група — інтактний контроль; 2 — тварини групи контрольної патології, яких не лікували; 3 — на фоні патології наносили мазь з олією аронії чорноплідної у дозі 0,45 г; 4 — референс-препарат в аналогічній дозі. Враховуючи фітохімічний склад і фармакологічні властивості плодів аронії чорноплідної, у якості препарату порівняння була обрана олія обліпихи (ДП «Агрофірма «Ян» ПП «Ян»). Умовно-ефективна доза мазі з олією аронії чорноплідної і олії обліпихи була встановлена при проведенні скринінгових досліджень по вивченню протизапальних властивостей препаратів.

Для моделювання патологій була використана модель лінійної різаної рани у щурів. Для відтворення лінійної рани щурам під барбаміловим наркозом (0,8 мл 1% водного розчину барбаміла на 100 г маси тіла) в асептичних умовах (операційне поле обробили 5% спиртовим розчином йоду) ножицями робили розріз довжиною 5 см на депіляційній ділянці спини розміром 7х3 см^2. Препарати наносили в лікувальному режимі 3 рази на день протягом 3 днів з моменту моделювання патології. На 4-ий день тестування із хвостової вени тварин брали кров для експериментальних досліджень.

У зв'язку з тим, що одним з факторів, які визначають швидкість репаративних та мембранозахисних процесів є білковий обмін, доцільним було провести розрахунок вмісту загального білку. Даний показник визначали на 5-й день експерименту в сироватці крові за біуретовою реакцією [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз експериментальних результатів з вивчення мембранопротекторних властивостей мазі з олією аронії чорноплідної приведений в таблиці 1 та на рисунку 1.

Аналіз експериментальних результатів показав, що в групі тварин з контрольною патологією, які не отримували лікування спостерігалось збільшення ступіню гемолізу еритроцитів в сиворотці крові в 3 рази.

Аналізуючи вплив препаратів, що досліджувалися на ступінь гемолізу еритроцитів, встановлено, що в групі тварин, яким наносили мазь з олією аронії чорноплідної спостерігалось зменшення гемолізу еритроцитів в 2,4 рази, обліпіхової олії — в 1,7 рази в порівнянні з групою тварин контрольної патології.

Розвиток ранового процесу супроводжувався зміною білкового обміну, що підтверджується біохімічними показниками — на 5-й день досліду відмічалось зменшення вмісту загального білка в сироватці крові в 1,3 рази у групі щурів контрольної патології (рис. 1).

За даними літератури [4] відомо, що в механізмі порушення білкового обміну значну роль відіграє надмірне прискорення процесу протеолізу в рані, в результаті чого загоєння рани затягується, підвищується активність протеаз і продуктів деградації фібрину і фібриногену. До складу плодів аронії чорноплідної входять незамінні амінокислоти: лізин, треонін, валін, метіонін, лейцин, ізолейцин, фенілаланін, які сприяють синтезу білків, пригнічують активність протеолітичних ферментів [1]. Тому, біологічно активні речовини аронії чорноплідної здатні прискорювати процеси загоєння ран,

Таблиця 1

Мембраностабілізуюча активність мазі з олією аронії чорноплідної на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів у щурів, n = 6

Групи тварин	Ступінь гемолізу еритроцитів,%	Мембраностабілізуюча активність,%
Інтактний контроль	7,22±0,25	—
Контрольна патологія	22,64±1,8*	—
Мазь з олією аронії	9,60±0,50**/***	57,6
Олія обліпихи	13,44±0,08**	40,6

Примітка:

* — відхилення вірогідно по відношенню до інтактного контролю, p≤0,05;

** — відхилення вірогідно по відношенню до контрольної патології, p≤0,05;

*** — відхилення вірогідно по відношенню до референс-препарату, p≤0,05.

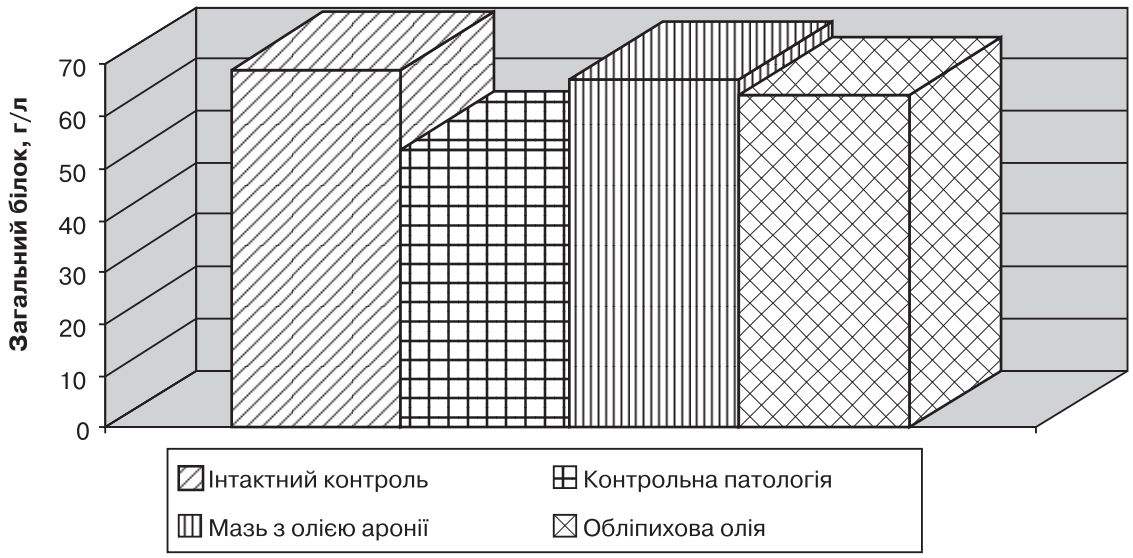


Рис. 1. *Вплив мазі з олією аронії чорноплідної на вміст загального білку в сироватці крові*

що і було підтверджено в наших експериментальних дослідженнях. Нанесення препаратів на пошкоджені ділянки шкіри сприяло посиленню білоксинтетичних процесів. Так, під впливом мазі з олією аронії чорноплідної рівень загального білка у сироватці крові підвищився в 1,3 рази, обліпихової олії — в 1,2 рази в порівнянні з групою тварин контрольної патології (рис. 1).

Таким чином, в ході проведених експериментальних досліджень по вивченню мембранопротекторних властивостей мазі аронії чорноплідної було встановлено, що препарат проявив виражений мембраностабілізуючий ефект — 58% і перевищив референс-препарат за показником мембраностабілізуючої активності на 17%.

Дана активність мазі з олією аронії чорноплідної обумовлена, в першу чергу, впливом поліфенольних сполук, каротиноїдів, оксикоричних кислот, незамінних амінокислот, вітамінів, мікроелементів, що входять до складу ліпофільної фракції аронії чорноплідної. По-друге, можливість мазі з олією аронії стабілізувати мембрани еритроцитів, а також стимулювати синтез білка зумовлює зменшення інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів. Останнє дозволить в подальшому зменшити утворення АФК і, тим самим, токсичних метаболітів в рані і некротизованих ділянках шкіри при рановому процесі.

ВИСНОВКИ

1. На моделі спонтанного гемолізу еритроцитів у щурів встановлено, що мазь з олією аронії проявляє мембранопротекторні і ранозагоюючі властивості.
2. На даній моделі мембранопротекторна активність мазі з олією аронії перевищувала референс-препарат — обліпихову олію.
3. Отримані результати свідчать про перспективність подальшого дослідження мазі з олією аронії чорноплідної з метою застосування її в лікуванні ранового процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоногова В.Д., Корепанова Н.С., Олешко Г.И. и др. Некоторые аспекты изучения биологически активных веществ и фармакологических свойств лекарственных растений // Вопр. Биол. мед. и фарм. химии. — 2003. — № 4. — С. 16–24.
2. Бобырев Л.Е. Свободно-радикальное окисление, антиоксиданты и диабетические ангиопатии // Проблемы эндокринологии. — 1996. — №6. — С. 14–20.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., / Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. // М.: Наука. — 1972. — 252 с.
4. Герасимов А.М., Федоров В.Н., Кавешников А.И. Ускорение репаративной регенерации комплексом компонентов антиокислительной системы // В кн.: Сравнительные аспекты изучения регенерации и клеточное пролиферации. — М. — 1985. — С. 50–52.
5. Горчакова Н.О., Олійник С.А., Гаркава К.Г. Антиоксидантні засоби — необхідні компоненти комплексної фармакотерапії // Фітотерапія в Україні. — 2000. — № 1. — С. 7–13.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рек. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: «Авіценна», 2001. — 528 с.

7. Запрометов М.Н. Фенольные соединения: Распространение, метаболизм и функции в растениях. — Москва: Наука, 1993. — 272 с.
8. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2т. — Мн.: Беларусь, 2000. — Т. 1. — 495 с.
9. Клебанов Г.И./ Молекулярно-клеточные механизмы лазерной и антиоксидантной терапии ран // Антиоксиданты и лазерное изучение в лечении ран и трофических язв. — М. — 2002. — С. 4–101.
10. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / Пол ред. М.И. Кузина, Б.М. Костючонок. 2-е изд. — М.: Медицина, 1990. — 592 с.

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ НОВОЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ З АМІКАЦИНОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН

Я.О. Бутко, С.М. Дроговоз, І.Л. Дикий

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: рановий процесс, спектр дії, амікацин, протизапальна активність, концентрація, мазь.

ВСТУП

Лікування ран залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини. Незважаючи на постійне удосконалення методик лікування ран, частота їх інфекційних ускладнень в хірургії в середньому складає 3–15%, а у відділеннях опікових травм — 40–70% [5, 6, 8]. Все це свідчить про значущість проблеми підвищення ефективності лікування інфекційних ускладнень ран.

Як відомо, в патогенезі ранового процесу виділяють 3 фази: запалення, гранулювання та реорганізація рубця. Щоб забезпечити оптимальну терапевтичну ефективність, для кожної фази необхідний індивідуальний підбір лікарських препаратів з певними лікувальними властивостями [1, 4, 7]. Так, для місцевого лікування I фази ранового процесу необхідно, щоб препарати володіли протизапальною, антимікробною, знеболюючою, адсорбуючою дією.

Аналізуючи асортимент мазей на фармацевтичному ринку України, які застосовують для лікування I фази ранового процесу, можна зробити висновок, що 60% мазей не відповідають медико-фармацевтичним вимогам. В першу чергу, це пов'язано з односпрямованістю дії багатьох вітчизняних мазей, що в клінічних випадках є недостатнім для раціонального лікування, а у практичних умовах вимагає одночасного застосування декількох препаратів. Тому, пошук і розробка нових комбінованих мазей для лікування гнійно-запальної фази ранового процесу є актуальним напрямком сучасної хірургії та фармації.

У зв'язку з цим співробітниками НФаУ і ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» розроблено новий склад комбінованої мазі з амікацином для лікування I фази ранового процесу.

На першому етапі розробки нової комбінованої мазі було запропоновано декілька складів мазей, які містили наступні компоненти:

– амікацин (в дозі 0,5 або 1,0) — один з перспективних антибіотиків III покоління, володіє дуже широким спектром дії по відношенню до збудників;
– бензалконія хлорид або мірамістин (в дозі 0,5) — антисептики нового покоління, які мають широкий спектр дії. Ці препарати відрізняються від антибіотиків вираженою бактерицидною дією на чутливу мікрофлору і повільним формуванням стійкості мікроорганізмів до них. Вони були включені до складу мазі для розширення спектру антимікробної дії та запобіганню кандидозних ускладнень;

– мефанамінова кислота або німесулід (в дозі 0,5 або 1,0) — нестероїдні протизапальні засоби, які мають протизапальну та знеболюючу дію. На відміну від глюкокортикостероїдів, вони виявляють мало побічних ефектів, і тому їх дуже широко використовують в сучасній медицині;
– лідокаїн — місцевий анестетик, який має знеболюючу дію, що позитивно відображається при лікуванні великих ран;
– гідрофильна основа — водорозчинна похідна етилену, має низьку токсичність і виражені осмотичні властивості.

Метою нашої роботи стало проведення скринінгових досліджень з метою визначення оптимальної композиції та обрання ефективної концентрації компонентів мазі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Скринінгові дослідження мазі, призначеної для лікування гнійно-запальної фази ранового процесу проводили за протизапальною та антимікробною дією.

В умовах фармакологічного скринінгу були вивченні зразки мазі (табл.1), що містили у 100 г — антибіотик амікацин в дозі (0,5 або 1,0), антисептик (бензалконію хлорид або мірамістин) в дозі 0,5, НПЗП (мефенамінову кислоту або німесулід) в дозі (0,5 або 1,0), лідокаїн 4,0 та гідрофільну основу.

Визначення рівня протизапальної дії зразків мазей проведені на моделі термічного запалення у мишей [3]. Дослідження проводили на 48 мишах вагою 19–23 г. Тварини були розділені на 8 груп (6 тварин в кожній). У тварин моделювали опік задньої лапки, яку після цього лікували мазями, що досліджувались. Мишей першої групі не лікували. Другій групі наносили мазь №1, третій — мазь №2, четвертій — мазь №3, п'ятій — мазь №4, шостій — мазь №5, сьомій — мазь №6, восьмій — мазь №7. Через 24 години мишей виводили з досліду. Протизапальну активність оцінювали за здатністю зменшувати набряк та розраховували за формулою:

$$A = 100\% - P_д * 100 / P_к,$$

де A — протизапальна активність; $P_д$ — середня різниця в масі набряклої та здорової лапи у групі лікованих тварин; $P_к$ — середня різниця в масі набряклої та здорової лапи у групі нелікованих тварин.

Антимікробну дію зразків мазей вивчали методом дифузії в агар згідно методичних рекомендацій на музейних штамах мікроорганізмів [3]. Було використано 5 тест-штамів: Staphylococcus aureus ATCC 6538, Escherichia coli ATCC 8739, Bacillus subtilis ATCC 6633, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027. Ступінь активності препарату оцінювали за діаметром затримки зони росту мікроорганізмів.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням критерію Ст'юдента з випадковістю ($p \leq 0,05$) [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати скринінгових досліджень наведені у таблицях 2 та 3.

На підставі проведених скринінгових досліджень встановлено, що всі зразки мазей достовірно зменшують набряк (табл. 2). Однак, найбільш виражену протизапальну дію проявили мазі №4 і №7 (42,5%) та №3 (37,4%), які містять німесулід в дозі 1,0 г, найменшу — мазі №1 (19,2%), №2 (23,4%) та №5 (17%), які містять мефанамінову кислоту в дозі 1,0 г.

Щодо визначення оптимальної концентрації вмісту німесуліду у складі мазі, то ми провели аналіз отриманих результатів між зразками, які містили німесулид в дозі 1,0 г (мазі №3, №4 та №7) та в дозі 0,5 г (мазь №6). Отримані результати показали, що зразки мазей №3, 4 та №7 в середньому проявили протизапальну активність 40,8%, а мазь №6 — 21,3%.

Таким чином, в ході дослідження протизапальної дії зразків мазей з різним складом дозволило визначити оптимальний склад мазі, який має найбільш позитивний вплив на запальну реакцію. Виражену протизапальну активність виявляють мазі, які містять німесулід у дозі 1,0 г (мазі №3, №4 та №7).

Аналіз отриманих результатів (табл. 3) показав, що всі зразки володіють рівнозначним рівнем та спектром антимікробної активності. При цьому звертає на себе увага виражена антимікробна здатність по відношенню до S. aureus та P. aeruginosa. Якщо порівняти активність зразків мазей до цих збудників, то слід відзначити, що більш високі показники спостерігалися у зразків №2, №4, №6 та №7, до складу яких входить амікацин та бензалконію хлорид (зона затримки росту в середньому склала по відношенню до S. aureus — 40 мм^2, до P. aeruginosa — 45 мм^2), в порівнянні зі зразками №1, №3, №5, до складу яких входить амікацин та мірамістин (зона затримки росту в середньому склала по відношенню до S. aureus — 33 мм^2, до P. aeruginosa — 39 мм^2, відповідно). Щодо визначення оптимальної концентрації вмісту амікацину (0,5 г або 1,0) до складу мазі, ми не встановили достовірних розходжень за виваженістю антимікробної дії між різними концентраціями амікацину.

Таким чином, в ході експерименту встановлено, що зразки мазей, які містять амікацин

з бензалконієм хлориду мають більш виражену мікробоцидну дію до основних збудників ранових ускладнень, а концентрація амікацину не впливає на рівень антимікробних властивостей. У зв'язку з цим перевага надається зразкам мазі №6 та №7, які містять 0,5 г амікацину та 0,5 г бензалконію хлориду.

ВИСНОВКИ:

1. На моделі термічного запалення лапи у мишей більш виражену протизапальну активність виявили зразки мазей №3, №4, №7, які містили компонент німесулід в дозі 1,0 г. Однак, перевагу слід надати мазі №7, до складу якої входить лідокаїн, тому, що зменшення больового синдрому є одним із умов високоефективного лікування ранового процесу.
2. В ході вивчення антимікробної дії виявлено, що зразки мазей №2, №4, №6 та №7, які містять амікацин з бензалконієм хлориду, мають більш виражену синергічну дію, а концентрація амікацину не впливає на мікробоцидну дію. Тому перевага надалась зразкам мазі №6 та 7, які містять по 0,5 г амікацину та бензалконія хлориду.
3. В результаті скрінінгових досліджень за виваженістю протизапальних та протимікробних властивостей була обрана мазь №7, яка містить: 0,5 г амікацину, 0,5 г бензалконія хлорида, 1,0 г німесуліда, 4,0 г лідокаїна, гідрофільну основу до 100 г.

Таблиця 1

Склад мазей (на 100 г), запропонованих для скринінгових досліджень

Склад (%)	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7
Амікацин	1	1	1	1	1	0,5	0,5
Мефенамінова кислота	1	1	—	—	1	—	—
Німесулід	—	—	1	1	—	0,5	1
Бензалконію хлорид	—	0,5	—	0,5	—	0,5	0,5
Мірамістин	0,5	—	0,5	—	0,5	—	—
Лідокаїн	—	—	—	—	—	—	4
Основа ПЕО-400, 1500							

Таблиця 2

Протизапальна активність зразків мазей з амікацином на моделі термічного запалення лапи у мишей (n = 6)

Група тварин	Різниця у масі набряклої та ненабряклої лапи, г	Протизапальна активність, %
Контрольна патологія	0,047±0,003	—
Патологія+мазь №1	0,038±0,002*	19,2
Патологія+мазь №2	0,036±0,0001*	23,4
Патологія+мазь №3	0,029±0,003*	37,3
Патологія+мазь №4	0,027±0,0001*	42,5
Патологія+мазь №5	0,039±0,002*	17,0
Патологія+мазь №6	0,037±0,0008*	21,3
Патологія+мазь №7	0,027±0,006*	42,5

Примітки:

1. * — відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, $p \leq 0,05$;
2. n — кількість тварин у групі.

Таблиця 3

Протимікробна активність мазей, вивчена методом «колодязів»

Номер композиції	Зона затримки росту мікроорганізмів, (мм2)			
	S. aureus	E. Coli	B. subtilis	P. aeruginosa
Мазь №1	30,2±2,8	46,3±2,7	41,1±2,2	38,5±2,7
Мазь №2	39,6±2,6	35,4±2,8	46,7±4,3	43,2±3,4
Мазь №3	33,2±1,8	41,4±3,8	45,6±4,3	39,7±3,2
Мазь №4	40,5±3,3	44,4±2,8	37,6±2,4	48,4±2,7
Мазь №5	35,6±2,4	40,5±3,3	41,3±3,4	40,1±3,0
Мазь №6	39,2±2,6	39,4±2,6	40,1±3,3	42,4±2,4
Мазь №7	40,2±2,4	40,6±2,4	39,6±2,6	46,2±2,7

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева И.В. Разработка лекарственных форм для лечения ран // Фармация. — 2003. — № 2. — С. 43–45.
2. Глянц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / Під ред. Стефанова О.В. — К., 2001 — 527 с.
4. Периоперационная профилактика и лечение инфекционных осложнений в хирургии: Метод. рекомендации/ Укр. Центр науч. мед. информ. и пат.-лиценз. работы, Донец. мед. ун-т; Шано В.П. и др. — Донецк, 2001. — 49 с.
5. Современное медикаментозное лечение ран (Ведомственная инструкция). — Киев. — 2002. — 39 с.
6. Тихонов О.І., Доровський В.О. Фізико-хімічні дослідження комбінованої мазі з амікацином // Вісник фармації. — 2005. — №4 (44). — С. 31–34.
7. Basic and advanced prehospital trauma life support/ NAEMT. — 5th ed. — St.Louis: Mosby, 2003. — XVIII. — 441 p.
8. Bergquist, L.M. Microbiology: Principles and health science applications/ L.M. Bergquist, B. Pogosian. — Philadelphia: Saunders, 2000. — XV. — 581 p.

ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ, ОТРИМАНОГО З ГИЧКИ БУРЯКА ЗВИЧАЙНОГО

Л.М. Вороніна, К. В. Стрельченко, І.В. Сенюк

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: гичка Буряка звичайного, рослинні екстракти, антиексудативна активність, антиоксидантна активність, антиоксидантно-прооксидантний статус.

ВСТУП

Нестероїдні протизапальні препарати, які широко використовуються у медичній практиці для лікування захворювань запального генезу, мають велику кількість побічних ефектів, особливо з боку систем травлення та сечоутворення. Це робить актуальним пошук нових ефективних протизапальних засобів, особливо серед препаратів рослинного походження. Відомо, що фітопрепарати мають ряд певних переваг над синтетичними лікарськими засобами, у тому числі низьку частоту побічних ефектів, широкий вибір терапевтично активних інгредієнтів та можливість їх комбінованого використання.

При виборі об'єкту дослідження нашу увагу привернула овочева культура — Буряк звичайний (*Beta Vulgaris*), а саме її наземна частина (гичка), яка являє собою сільськогосподарські відходи. Буряк звичайний посідає одне з перших місць за площею культивації в Україні, що дає велику сировинну базу для промислового використання в виробництві лікарських засобів. У народній медицині Буряк звичайний широко використовується як знеболюючий, сечогінний, антисклеротичний та протизапальний засіб. Дані фітохімічного аналізу гички Буряка звичайного свідчать про наявність у сировині широкого спектру біологічно активних сполук, у тому числі флавоноїдів (похідних флавону та флавонолу). Останні, як відомо, мають виражені протизапальні властивості, які можуть бути пов'язані з їх спроможністю блокувати процеси вільно-радикального окиснення [5, 6, 7].

Виходячи з цього, метою нашого дослідження було вивчення антиексудативної та антиоксидантної активності екстракту, отриманого

з гички Буряка звичайного на моделях карагенінового набряку та гострого тетрахлорметанового гепатиту — класичної моделі вільно-радикальних патологій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження був екстракт, отриманий з висушеної надземної частини Буряка звичайного шляхом водного екстрагування. Досліди проводили на щурах лінії Вістар вагою 120–150 г. Дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

Антиексудативну активність екстракту вивчали на моделі гострого запального набряку, який викликали субплантарним введенням карагеніну [1]. Екстракт вводили у вигляді водних розчинів перорально в дозах 10, 50, 100 та 200 мг/кг. Контрольним тваринам вводили відповідний об'єм води. Через 1 годину після введення розчинів під апоневроз задньої кінцівки щурів вводили 0,1 мл ін'єкції 1% розчину карагеніну. Через 4 год. (максимум розвитку набряку) вимірювали об'єм здорової та ураженої кінцівки за допомогою механічного онкометру за А.С. Захаревським [3]. Величину набряку розраховували за різницею між об'ємами незапаленої та запаленої кінцівки. Антиексудативну активність екстрактів визначали за ступенем зменшення набряку у дослідних тварин в порівнянні з контрольними та виражали в відсотках. В якості препарату порівняння використовували ортофен, який вводили у дозі 8 мг/кг.

Вивчення антиоксидантної активності проводили на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту [1]. Дослідні тварини були поділені на такі групи: група інтактного контролю; контрольна патологія (тварини, яким одноразово вводили тетрахлоретан (25% олійний розчин) у дозі 0,2 мл на 100 г маси тіла тварини); тварини, які за 1 годину до введення CCl_4 отримували екстракт з гички Буряка звичайного у дозі 100 мг/кг; тварини, які за 1 годину до введення CCl_4 отримували у якості референт-препарату α-токоферол у дозі 50 мг/кг маси тіла. Тварин брали в дослід через добу після введення CCl_4.

Вміст ТБК-реактивних продуктів визначали у гомогенаті печінки за методом [10]. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали у постмітохондріальній фракції печінки щурів спектрофотометрично за методом [8]. Активність каталази визначали у постмітохондріальній фракції печінки щурів спектрофотометрично за методом [9]. Вміст відновленого глутатіону визначали у гомогенаті печінки за методом [4].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з наведених даних (табл. 1), екстракт, що досліджується, має виражені антиексудативні властивості у всьому діапазоні використаних доз. Так, у дозах 10 та 50 мг/кг ваги тіла антиексудативна активність екстракту становить 39% та 33%, відповідно. Найбільш виражений антиексудативний ефект (62%) надає введення екстракту у дозі 100 мг/кг. Активність екстракту у цій дозі перевищує активність препарату порівняння ортофену, яка становить 48%. При збільшенні дози досліджуваного екстракту до 200 мг/кг дози до 200 мг/кг призводить до зменшення його антиексудативно ефекту до 30%.

Таким чином нами встановлено, що досліджуваний екстракт має найбільш високу антиексудативну активність у дозі 100 мг/кг ваги тіла. Виходячи з цього, у подальших дослідженнях для вивчення антиоксидантної активності ми використовували саме цю дозу.

Отримані дані свідчать, що введення тваринам тетрахлорметану призводить до значного порушення антиоксидантно-прооксидантного статусу печінки. Відомо, що CCl_4 завдяки високій ліпофільності, спроможності накопичуватись у гідрофобному шарі мембран та активувати процеси ПОЛ порушує мембранні структури, що й обумовлює його високу гепатотоксичність.

Згідно з нашими даними, вміст ТБК-реактивних продуктів у гомогенаті печінки тварин з контрольною патологією зростає у 2 рази відносно значень цього показника у інтакті, що свідчить про активацію процесів ПОЛ (табл. 2). Останнє, очевидно, обумовлює порушення функціонування антиоксидантної системи захисту печінки. Так, згідно з нашими даними, вміст відновленого глутатіону у гомогенаті печінки за умов введення CCl_4 знижується у 1,5 рази (табл. 1), що, можливо, пов'язано з його інтенсивним використанням у окисних реакціях. Нами також встановлено зростання активності СОД у печінці тварин з контрольною патологією, у той час як активність іншого антиоксидантного ферменту — каталази — не змінюється (табл. 2). Активація СОД за умов нашого експерименту, ймовірно, є адаптивною реакцією та спрямована на блокування вільно-радикальних процесів у клітинах. Проте, відомо, що зростання супероксиддисмутазної активності, яке не супроводжується збільшенням активності каталази, призводить до накопичення

у клітинах H_2O_2, що може бути додатковим фактором активації вільно-радикальних процесів.

Введення тваринам екстракту, що досліджувався, попереджує активацію ПОЛ у печінці та призводить до нормалізації стану антиоксидантної системи (табл. 2). Як видно з наведених даних, введення CCl_4 тваринам, які попередньо отримали екстракт не призводить до збільшення у гомогенаті печінці вмісту ТБК-реактивних продуктів. Крім того, попереднє введення екстракту запобігає зниженню вмісту відновленого глутатіону у печінці тварин, яким вводили тетрахлорметан (табл. 2). Активність СОД та каталази у печінці тварин, які попередньо отримували досліджуваний екстракт є нижчою у порівнянні зі значеннями цих показників у тварин з контрольною патологією та інтактними тваринами (табл. 2). Останнє, ймовірно, пов'язане з блокуванням вільно-радикальних процесів у клітинах печінки за умов дії екстракту.

Препарат порівняння — α-токоферол — діє подібно до екстракту, що досліджувався: знижує вміст ТБК-реактивних продуктів у печінці щурів за умов введення тетрахлоретану та запобігає падінню вмісту відновленого глутатіону та активації СОД (табл. 2). При цьому антиоксидантні властивості екстракту, отриманого з гички Буряка звичайного не поступаються таким для α-токоферолу, а у деяких випадках навіть перевищують їх. Так, вміст ТБК-реактивних продуктів у печінці щурів, які до введення CCl_4 отримували екстракт, є вірогідно нижчим у порівнянні зі значеннями цього показника у тварин, які отримували α-токоферол (табл. 2).

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що екстракт з гички Буряка звичайного має виражені антиоксидантні властивості, що виражається у його спроможності блокувати процеси ПОЛ та нормалізувати стан антиоксидантної системи захисту. Антиоксидантна активність екстракту є порівняною з активністю основного антиоксиданта ліпідної фази — α-токоферолу, а у деяких випадках перевищує її.

ВИСНОВКИ

1. Екстракт, отриманий з гички Буряка звичайного має виражені антиексудативні властивості що виражається у його спроможності пригнічувати розвиток карагенінового набряку кінцівки щурів. Найбільш виражений антиексудативний ефект досліджуваний екстракт надає у дозі 100 мг/кг.
2. Екстракт здатний ефективно пригнічувати процеси ПОЛ у печінці щурів за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту.
3. Екстракт покращує роботу антиоксидантної системи захисту печінки за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Таблиця 1

Антиексудативна активність екстракту з гички Буряка звичайного на моделі карагенінового набряку

	Контроль	Екстракт з гички Буряка звичайного				Ортофен
		10 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг	200 мг/кг	
Величина набрякуа	38,5±1,7	23,3±0,9	25,7±1,2	14,0±1,6*	26,8±0,8	20,0±0,9*
Антиексудативна активність, %	–	39,9	33,3	63,3	30,0	48,0

а — умов. од., * — $p<0,05$ відносно контрольної патології.

Таблиця 2

Вплив екстракту з гички Буряка звичайного на деякі показники антиоксидантно-прооксидантного статусу печінки щурів за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту (M±m)

Група тварин	Показник			
	Вміст ТБК-реактивних продуктів a	Вміст відновленого глутатіону b	Супероксид-дисмутазна активність c	Каталазна активність d
Інтактні тварини	42,6±3,5	3,0±0,12	89,4±4,67	268,6±34,8
Контрольна патологія	85,7±5,4*	1,9±0,07*	106,2±7,37*	273,2±27,3
Тварини, яких лікували екстрактом	27,99±1,8* **, ***	3,0±0,10 **	60,7±6,36 * **	248,5±31,2*
Тварини, яких лікували α-токоферолом	32,4±4,3 **	2,5±0,12* **	65,6±9,37 **	247,7±18,9*

a — ммоль/ г тканини; b — мкмоль/ г тканини; c — ум. од./мин на 1 мг білка; d — мкмоль H_2O_2/ мин на 1 мг білка; * — $p< 0,05$ відносно інтактних тварин; ** — $p< 0,05$ відносно тварин з контрольною патологією; *** — $p< 0,05$ відносно тварин, яких лікували α-токоферолом.

4. Наявність у екстракту, отриманого з гички Буряка звичайного вираженої протизапальної та антиоксидантної активності робить перспективними подальші дослідження з метою створення на його основі нових протизапальних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна,2001. — 528 с.
2. Дроговоз С.М., Сальников С.И., Скакун Н. П., Слышков В.В. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазматической, холелитической и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств. — К.: ФК МЗ Украины, 1994. — 46 с.
3. Захаревский А.С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему (антагонисты серотонина): Дис. ... канд.мед. наук. — Минск, 1962. — С. 78–80.
4. Beutler E.D., Duron Q., Kelly B.M. Improved method for the determination of blood glutathione// J. Lab. Clin. Med. — 1963. — Vol. 61, №5. — P. 882–886.
5. Camuesco D., Comalada M., Rodr guez-Cabezas E., et. al. The intestinal anti-inflammatory effect of quercitrin is associated with an inhibition in iNOS expression// Br. J. Pharmacol. — 2004. — Vol. 143, №7. — P. 908–918.
6. Kempuraj B., Madhappan B., Christodoulou S, et. al. Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells// Br. J. Pharmacol. — 2005. — Vol. 145, №7. — P. 934–944.
7. Khlebnikov A., Schepetkin I., Domina N., et. al. Improved quantitative structure-activity relationship models to predict antioxidant activity of flavonoids in chemical, enzymatic, and cellular systems// Bioorg. Med. Chem. — 2007. — Vol. 15, №4. — P. 1749–1770.
8. Lund-Olesen K. Superoxide dismutase therapy in degenerative joint disease// Pathology of oxygen — New-York: Academic Press, 1982. — P. 339–353.
9. Turrens J.F., Crapo J.D., Freeman B.A. Protection against oxygen toxicity by intravenous injection of liposome-entrapped catalase and superoxide dismutase// J. Clin. Invest. — 1984. — Vol. 73. — P. 87–95.
10. Yagi Y., Matsuda M., Yagi K. Formation of lipoperoxide in sciatic nerve by chinoform-terric chelate// Expenmentia. — 1976. — Vol. 32, №7. — P. 905–906.

ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУБСТАНЦІЇ ТА ТАБЛЕТОК З РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ

Е.А. Гараєв, Л.М. Малоштан, О.М. Шаталова

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: антиоксиданти, розторопша плямиста, гепатит.

ВСТУП

Процеси вільнорадикального окислення ліпідів належать до універсальних механізмів пошкодження клітинних мембран [2, 3]. Саме ці процеси відіграють причинну роль у багатьох хронічних захворюваннях, канцерогенезі, патологічних станах, пов'язаних зі старінням організму, включаючи атеросклероз, ревматоїдні артрити, утворення катаракти, нейродегенеративні захворювання, тощо [2, 3].

Однією з актуальних проблем хімічної регуляції біологічних процесів є дослідження можливості інгібування вільнорадикального окиснення за допомогою фізіологічно-активних речовин з антиоксидантними властивостями [5, 7]. Такі препарати сприяють загальній нормалізації або стабілізації системи гомеостазу, в зв'язку з чим їх застосовують для оптимізації комплексної фармакотерапії багатьох захворювань [1, 5, 8].

Метою даної роботи є дослідження на експериментальних моделях *in vivo* антиоксидантних, гепатопротекторних та мембраностабілизуючих властивостей густого екстракту з насіння розторопші плямистої та таблеток на основі цього екстракту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні дослідження були проведені на нелінійних щурах-самцях вагою 220–250 г. На першому етапі вивчали антиоксидантну активність густого екстракту з насіння розторопші плямистої у дозі мг/кг на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту за показниками ТБК- активних реактантів (ТБК-АР) в гомогенаті печінки у порівнянні з гепатопротектором силібором у дозі 25 мг/кг. На другому етапі на цієї ж моделі досліджували антиоксидантні властивості таблеток на основі екстракту з насінь розторопші плямистої за показниками ТБК-АР в гомогенаті печінки [9], а також вмістом низькомолекулярного компонента АОС — відновленого глутатіону (ВГ) та активністю каталази в гомогенаті печінки [7]. В сироватці крові визначали активність ферментів-маркерів цитолізу (АлАТ) та холестазу (лужної фосфатази (ЛФ)) [6].

Патологію моделювали одноразовим внутрішньошлунковим введенням 50% масляного розчину тетрахлорметану у дозі 10 мл/кг [6]. Тварини були розподілені на чотири експериментальні групи: 1 група — інтактний контроль; 2 група — контрольна патологія (неліковані тварини); 3 — тварини, що отримували у лікувально-профілактичному режимі густий екстракт з насіння розторопші плямистої у дозі 25 мг/кг або (на другому етапі) таблетки на його основі у дозі 25 мг/кг; 4 група — тварини, що отримували у аналогічному режимі препарат порівняння силібор у дозі 25 мг/кг.

Дослідний екстракт, таблетки на його основі та препарат порівняння вводили за 1 годину до та 2 години після введення гепатотоксину. Через 24 години від введення тетрахлорметану піддослідних тварин виводили із експерименту шляхом декапітації в умовах евтаназії під барбаміловим наркозом, після чого здійснювали екстирпацію печінки.

На третьому етапі за методом Ягера на щурах [4] визначали мембраностабілізуючу дію екстракту з насіння розторопші плямистої та таблеток на його основі у порівнянні з силібором та α-токоферолом. В експерименті досліджували 5 груп: 1 — інтактний контроль (тваринами внутрішлунково вводили еквівалентну їх масі кількість води; 2 — щури, що отримували у лікувально-профілактичному режимі екстракт з насіння розторопші плямистої у дозі 25 мг/кг; 3 — тварини, які отримували у лікувально-профілактичному режимі таблетки на основі екстракту з насіння розторопші плямистої у дозі 25 мг/кг; 4 та 5 групи — тварини, що отримували у аналогічному режимі препарати порівняння силібор у дозі 25 мг/кг та α-токоферол в дозах 25 мг/кг та 1 мг/кг, відповідно. Мембраностабілізуючу дію дослідних засобів визначали на 4 добу експерименту. За значеннями екстинції розчинів дослідної та контрольної проб розраховували ступень гемолізу, як показник мембранозміцнюючої дії.

Статистичну обробку результатів проводили методом варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експериментальні дані свідчать, що інтоксикація CCl_4 призводить до різкого порушення функціонально-біохімічної структури печінки, про що, насамперед, свідчить висока летальність тварин з групи контрольної патології (50%).

Під впливом густого екстракту з насіння розторопші плямистої та силібору виживаність тварин підвищувалась і становила 70% та 60% відповідно. Введення екстракту з насіння розторопші плямистої в дозі 25 мг/кг за умов гострого CCl_4-гепатиту (табл. 1) сприяло нормалізації рівня кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів у тканині печінки піддослідних тварин.

Отримані дані свідчать, що дослідний екстракт з насіння розторопші плямистої має виразні антиоксидантні властивості на рівні рослинного гепатопротектору силібору, обмежуючи розвиток синдрому гіперліпопероксидації.

Аналіз результатів, наведених в табл. 2 показав, що у тварин з групи контрольної патології спостерігали розвиток синдрому цитолізу, про що свідчило зростання активність АлАТ у 3,1 рази у порівнянні з інтактними тваринами, а також інтенсифікацію процесів ПОЛ в мембранах ліпідів печінки, на що вказує збільшення кількості кінцевих та проміжних продуктів перекісного окислення ліпідів: ТБК-АР у 1,55 та ДК у 2,28 рази.

Введення таблеток на основі екстракту з насіння розторопші плямистої та силібору призводило до зниження рівня ТБК-АР у тканині печінки дослідних груп на 19,8 і 24,5%, відповідно, що свідчить про гальмування пероксидних деструктивних процесів. Необхідно зазначити, що рівень ТБК-АР залишався підвищеним у порівнянні з тваринами групи інтактного контролю. Одночасно збільшувався зміст ВГ у тканині печінки, імовірно, за рахунок попередження його окислювання. Нами також було встановлено, що активність каталази при введенні таблеток з густого екстракту насіння розторопші плямистої і силібору істотно не зменшувалася. Можливо, це пов'язано з тим, що в нашому експерименті не відзначалося повного усунення прооксидантного ефекту тетрахлорметану, підвищений тонус ферментної ланки антиоксидантної системи є компенсаторним механізмом, що розвивається в умовах підвищеної генерації активних форм кисню.

Гепатопротекторний ефект таблеток з густого екстракту насіння розторопші плямистої проявлявся зменшенням виразності цитолітичного і холестатичного синдромів, про що свідчить зниження гіперферментемії АлАТ та ЛФ (табл. 2). Активність АлАТ у сироватці крові піддослідних тварин знижувалась під дією таблеток на основі густого екстракту з насіння розторопші плямистої на 26,47%, а ЛФ — на 27,23%. Різниця за зазначеними показниками між таблетками з екстракту насінь розторопші плямистою та референс-препаратом не вірогідна.

В гепатотоксичності CCl_4 провідну роль відіграє вплив його на мембрани гепатоцитів. Певне значення має вплив на ліпіди мембран продуктів метаболізму цієї отрути, особливо тих, що є вільними радикалами. В свою чергу, пошкодження мембран, що було індуковано CCl_4 і його продуктами метаболізму, як і продуктами ПОЛ, призводить до солюбілізації ферментів протоплазматичних, мікросомальних, мітохондріальних та інших мембран і їх ушкодженню [3, 10].

Тому, наступним етапом дослідження стало вивчення впливу густого екстракту і таблеток з насіння розторопші плямистої на стійкість клітинних мембран на моделі еритроцитів методом спонтанного гемолізу за Ягером.

В результаті досліджень було встановлено (табл. 3), що густий екстракт з насіння розторопші і таблетки на його основі вірогідно, у порівнянні з контрольними тваринами, зменшують ступінь гемолізу у 2,6 та 2,8 рази,

Таблиця 1

Антиоксидантна активність густого екстракту з насіння розторопші плямистої на моделі CCl_4-гепатиту у щурів

Показник, що досліджується	Умови досліду			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Екстракт з розторопші (25 мг/кг)	Силібор (25 мг/кг)
ТБК-АР, мкмоль/л	32,85±3,8	50,96±1,4*	40,87±1,53**	38,46±2,27**
Антиоксидантна активність, %	—	—	31,9	35,8

Примітка:
* $p \leq 0,05$ достовірно по відношенню до інтактного контролю.

Таблиця 2

Вплив густого екстракту і таблеток на основі екстракту з насіння розторопші плямистої на основні біохімічні показники системи ПОЛ-АОС при CCl_4-гепатиті у щурів

Показник, що досліджується	Умови досліду			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Таблетки з насіння розторопші (25 мг/кг)	Силібор (25 мг/кг)
АлАТ, ммоль/л ч	0,44±0,05	1,36±0,11*	0,64±0,04**	0,93±0,10**
ТБК-АР, мкмоль/л	32,85±3,8	50,96±1,4*	40,87±1,53**	38,46±2,27**
ДК, мкмоль/л	3,49±0,34	7,96±0,55*	4,13±0,35*	5,1± 0,48*/**
ВГ, ум. од.	38,29±2,23	19,69±1,34*	26,53±2,38**	31,73±2,49**
Каталаза, Мккат	4,00±0,54	8,99±1,37*	8,66±0,39*	8,66±0,67*
ЛФ, Мккат	3,24±0,31	4,81±0,26*	3,50±0,38	3,41±0,31**

Примітка:
* $p \leq 0,05$ достовірно по відношенню до інтактного контролю;
** $p \leq 0,05$ достовірно по відношенню до контрольної патології.

Таблиця 3

Визначення мембраностабілізуючої активності густого екстракту і таблеток на основі екстракту з насіння розторопші плямистої

Показник, що досліджується	Ступень гемолізу, %	Мембраностабілізуюча активність, %
Інтактний контроль	12,5±0,81	—
Екстракт з насіння розторопші, 25 мг/кг	4,85±0,57*	61,20
Таблетки з насіння розторопші, 25 мг/кг	4,46±0,23*	64,32
Силібор, 25мг/кг	5,16±0,61*	58,72
α-токоферол ацетат, 1 мл	4,30±0,23*	65,60

* $p \leq 0,05$ достовірно по відношенню до інтактного контролю.

відповідно, та не поступаються за активністю референс-препаратам силібору та α-токоферолу ацетату, які знижують досліджуваний показник у 2,4 та 2,9 рази.

ВИСНОВКИ

1. Густий екстракт з насіння розторопші плямистої за умов гострого тетрахлометанового ураження печінки проявляє антиоксидантну активність на рівні референс-препарату силібору.
2. Антиоксидантна активність густого екстракту з насіння розторопші плямистої та таблеток на його основі в дозі 25 мг/кг вірогідно між собою не відрізняються.
3. Досліджувані засоби проявляють виразні гепатопротекторні властивості, обмежуючи цитолітичні процеси і перешкоджаючи руйнуванню гепатоцитів.
4. Густий екстракт з насіння розторопші плямистої і таблетки на його основі підвищують резистентність мембран еритроцитів в 2,6 і 2,8 рази, що свідчить про виразні мембраностабілізуючі властивості досліджуваних засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антиоксидантні засоби — необхідні компоненти комплексної фармакотерапії Горчакова Н.О., Олійник С.А., Чекман І.С. та ін. // Фітотерапія в Україні. — 2000. — №1. — С. 7–13.
2. Биохимия патологических состояний: учебное пособие / Н.А.Кленова; Федеральное агентство по образованию. — Самара: Изд-во «Самарский университет», 2006 — 541 с.
3. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Российский журн. Гастроэнтерологии, гепатологии, коллоидологии. — 2002. — №4. — С. 21–25.
4. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. — 2-е изд., перераб. и доп. — Мн.: Беларусь, 1982. — С. 81–87.
5. Левицкий А.П. Биофлавоноиды как регуляторы метаболизма // Растительные адаптогены. Сборник научных трудов Одесского отделения УБО. — Одесса «Астропринт». — 2000. — С. 5.
6. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств (издание официальное) / С.М.Дроговоз, С.И.Сальникова, Н.П.Скакун, В.В.Слышков. — Киев: ФКМЗ Украины, 1994. — 46 с.
7. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лабораторное дело. — 1988. — №1. — С. 16–19.
8. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Тернопольский мед. ин-т. — Тернополь, 1995. — 272 с.
9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 63–64, 66–68.
10. Hallwell B., Gutteridge J.M. Free Radicals in Biology and Medicine. — Oxford: Clarendon Press, 2000.

ВИВЧЕННЯ ДІЇ АМІНОЦУКРУ ГЛЮКОЗАМІНА ГІДРОХЛОРИДУ НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СКИПИДАРНОГО ПРОСТАТИТУ

Г.В. Зайченко, Л.В. Яковлєва, С.А. Гращенкова,
І.Г. Бутенко, Є.О. Солдатова, О.В. Андріяненков
Національний фармацевтичний університет
Центральна науково-дослідна лабораторія

Ключові слова: передміхурова залоза, скипидарний простатит, аміноцукор глюкозамін, щури.

ВСТУП

В останні десятиріччя спостерігається значне поширення такого захворювання передміхурової залози як хронічний простатит. В клінічному перебігу хронічного простатиту на перший план виступають функціональні зрушення — сексуальні розлади, репродуктивні зміни, больовий, дизурічний та психоневрологічний синдроми. Таким чином, хронічний простатит являє собою не тільки медичну, але й серйозну соціальну проблему [1]. Зважаючи на те, що лікування хронічного простатиту є тривалим, в лікарський терапії захворювання в останній час віддають перевагу препаратам природного походження, які мають багатовекторну фармакодинаміку та не викликають серйозних побічних ефектів.

Виходячи з вищенаведеного, наш інтерес привернув біогенний амін — аміноцукор глюкозамін (ГА), який виявляє широкий спектр біологічної дії. Так, зокрема, ГА притаманні антиоксидантна, мембраностабілізуюча, антипротеолітична, антиагрегаційна активність [2, 3, 4, 5]. За деякими даними, ГА чинить позитивний вплив при сексуальній дисфункції у чоловіків [6].

Метою нашого дослідження було вивчення простатопротекторної дії аміноцукру глюкозаміна гідрохлориду (ГА) на моделі простатиту, викликаного скипидаром.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проведено на 46 білих нелінійних щурах-самцях масою 250–300 г. Простатит викликали дворазовим ректальним введенням тваринам 1 мл суміші скипидару з димексидом у співвідношенні 3:1 [7]. Димексид використовували як пенетрант, що посилює проникність мембран з метою більшої абсорбції скипидару. У великих концентраціях скипидар викликає порушення мікроциркуляції, активацію прозапальних медиаторів та розвиток запального процесу [8].

Тваринам на фоні модельованої патології вводили глюкозаміну гідрохлорид (Sigma, USA) в дозах 50 мг/кг і 90 мг/кг та препарат порівняння — олію насіння гарбуза (ООО «ДЗ «ДНЦЛЗ», серія 120507) в дозі 60 мг/кг, яка була перерахована за допомогою коефіцієнту видової стійкості Риболовлева Ю.Р., виходячи з добових доз для людини [9]. Одержані результати порівнювали з результатами інтактних тварин (інтактний контроль) та тварин з нелікованою патологією (контрольна патологія). Препарати, що досліджувалися, вводили внутрішньошлунково один раз на добу через 2 години після введення фактору ураження, починаючи з першого дня досліду та до кінця експерименту (14 доба).

Оцінку розвитку патології та ефективності препаратів проводили за клінічними показниками периферійної крові на 7 та 14 добу досліду; біохімічними показникам сироватки крові та гомогенату простати (14 доба); характеру та ступеню кристалізації секрету простати; масовими коефіцієнтами простати та сім'яних пухирців; функціональним станом сперматозоїдів.

В периферійній крові визначали загальні маркери запалення (кількість лейкоцитів та швидкість зсідання еритроцитів) уніфікованими методами [10]. У сироватці крові та гомогенаті простати визначили активність кислої фосфатази (КФ) методом Боданського [11] та інтенсивність перекісного окислення ліпідів (ПОЛ) за вмістом

ТБК-продуктів [12], в гомогенаті простати — рівень відновленого глютатіону [13].

Характер та ступінь кристалізації секрету простати оцінювали в балах за такою шкалою [20]:

– 0 балів — аморфна структура секрету, кристали повністю відсутні;
– 1 бал — переважно аморфна структура, але мають місце окремі кристали у вигляді безформних та потовщених стебел;
– 2 бали — поширені порушення кристалізації (витончення гілок кристалів, відсутність чітких поперечних відгалужень);
– 3 бали — в цілому картина відповідає нормі, але в окремих ділянках кристалізації спостерігається деформація кристалів;
– 4 бали — норма (характерні кристали — типовий феномен «листя папороті»).

Показники функціональної активності сперматозоїдів (час збереження рухомості, концентрацію, процент рухомих форм, осмотичну та кислотну резистентність) визначали в суспензії епідідимусу [21].

Експериментальні дані бути статистично оброблені методом варіаційної статистики (вираховували середнє арифметичне та його стандартну помилку). Для отримання статистичних висновків застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA, ANOVA RM, критерій Краскала-Уолеса), при порівнянні вибірок — методи множинних порівнянь (критерій Ньюмена-Кейлса, LSD-тест) та критерій Мана-Уітні з поправкою Бонферонi при рівні імовірності $p \leq 0,05$ [14]. Для статистичної обробки використовувалась програма Statistica 5.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одержані результати свідчать, що розвиток скипидарного простатиту характеризувався загальнозапальними реакціями, яки супроводжувались лейкоцитозом та підвищення швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ): як на 7, так і на 14 добу експерименту показники в групі тварин з нелікованою патологією вірогідно збільшувались відносно показників інтактних тварин в середньому в 3 рази, кількість лейкоцитів — в 1,8–1,9 раз (табл. 1).

У тварин, які на фоні патології одержували ГА в дозах 50 мг/кг і 90 мг/кг та олію насіння гарбуза на 7 добу спостерігалась нормалізація показників ШЗЕ. На 14 добу відмічалось вірогідне збільшення рівня ШЗЕ відносно інтактного контролю в групах тварин, які отримували ГА в обох дозах. Між тим, під впливом ГА в дозі 90 мг/кг та препарату порівняння цей показник вірогідно зменшувався відносно контролю на патологію в середньому в 1,6 рази. Однак, як на 7, так і на 14 добу запальний процес зберігався: кількість лейкоцитів у лікованих тварин практично не відрізнялась від показника тварин з контрольною патологією. Виключення складали тварини, які одержували ГА у дозі 90 мг/кг: кількість лейкоцитів в цій групі на 14 добу не мала статистичних відмінностей від інтактного контролю (табл. 1).

Доказом порушення функції простати під впливом патологічного агенту було вірогідне підвищення активності кислої фосфатази в сироватці крові в 2,6 раз з одночасним зниженням її активності в гомогенаті простати в 2,1 рази (табл. 2, 3). Це вказує на підвищення проникності мембран ацинусів передміхурової залози і виходу простатоспецифічного ферменту в кров. Розвиток патологічного процесу супроводжувався також підсиленням процесів ПОЛ та зниженням антиоксидантного захисту. Про це свідчить вірогідне збільшення вмісту ТБК-активних продуктів як в сироватці крові, так і в гомогенаті простати в середньому в 2,4 рази та вірогідне зменшення рівня відновленого глютатіону в гомогенаті простати в 1,4 рази (табл. 2, 3).

Таблиця 1

Динаміка показників периферійної крові щурів зі скипидарним простатитом під впливом ГА

Показники	Інтактний контроль (n=8)	Контрольна патологія (n=10)	ГА,50мг/кг (n=10)	ГА, 90 мг/кг (n=10)	Олія насіння гарбуза, 60 мг/кг (n=8)
7 доба досліду					
ШЗЕ, мм/год	2,38 ± 0,32	6,90 ± 1,81*	3,05 ±0,38**	3,25 ± 0,39**	2,14 ± 0,24**
Лейкоцити, $x10^9$ г/л	8,34 ± 0,54	15,2 ± 1,09*	13,2 ± 1,09*	14,7 ± 1,33*	13,6 ± 0,95*
14 доба досліду					
ШЗЕ, мм/год	2,00 ± 0,27	6,00 ± 0,78*	4,50 ± 0,43*	4,20 ± 0,58*/**	3,50 ± 0,49**
Лейкоцити, $x10^9$ г/л	8,16 ± 0,39	15,8 ± 1,89*	13,9 ± 1,10*	11,1 ±0,85**/***	14,1 ± 1,00*

Примітки:

* — відхилення вірогідні відносно тварин інтактного контролю, $p \leq 0,05$;

** — відхилення вірогідні відносно тварин контрольної патології, $p \leq 0,05$;

*** — відхилення вірогідні відносно тварин, які одержували препарат порівняння, $p \leq 0,05$.

На 14 добу експерименту як ГА в дозі 90 мг/кг, так і препарат порівняння сприяли нормалізації активності кислої фосфатази в сироватці крові та гомогенаті простати, про що свідчить відсутність вірогідних відмінностей показника відносно інтактного контролю. Під впливом ГА в дозі 50 мг/кг спостерігалось незначне (в 1,2 рази), проте вірогідне зменшення активності кислої фосфатази в сироватці крові відносно контролю на патологію, але показник не досягав рівня інтактного контролю (табл. 2). В гомогенаті простати ГА в дозі 50 мг/кг не чинив впливу на активність ферменту.

Одержані результати свідчать про здатність обох препаратів, що досліджувалися, стабілізувати мембрани простатичних ацинусів.

Під впливом ГА в обох дозах та препарату порівняння виявлялось гальмування процесів ПОЛ. Слід відмітити, що при введенні ГА в дозі 90 мг/кг та олії насіння гарбуза спостерігалась практично повна нормалізація вмісту ТБК-продуктів в сироватці крові і в гомогенаті простати, тоді як під впливом ГА в дозі 50 мг/кг цей показник в сироватці крові залишався вірогідно вищим рівня інтактних тварин (табл. 2, 3).

Введення ГА в дозі 90 мг/кг та препарату порівняння сприяло підвищенню антиоксидантного захисту: рівень відновленого глютатіону в гомогенаті простати, порівняно з контрольною патологією, збільшився відповідно в 1,3 та 1,2 рази і не мав відмінностей від показника інтактних тварин. Під впливом ГА в дозі 50 мг/кг цей показник не мав вірогідних відмінностей від контрольної патології (табл. 2, 3).

Розвиток скипидарного простатиту характеризувався також порушенням кристалізації секрету простати, що свідчить про зниження андрогенної насиченості організму та фізіологічної активності епітелію простати. У інтактних тварин секрет мав чітку структуру, що характеризувалась добре вираженими кристалами, які нагадують по формі листя папороті (рис. 1). У нелікованих тварин спостерігались різноманітні порушення структури, форми, розташування і кількості кристалів. Так, у 60% тварин гілки кристалів були потоншені, бокові гілки відходили від основного стовбура під гострим кутом; у 30% в цілому переважала аморфна структура, але спостерігалась і наявність окремих кристалів у вигляді безформних і потовщених стебел. В одному випадку кристалізація була повністю відсутня, секрет мав аморфну структуру (рис.2). Ступінь кристалізації секрету у тварин контрольної патології складав в середньому 1,5 (0÷2) бали, тоді як у інтактних тварин — 3,8 (3÷4) бали ($p \leq 0,05$, критерій Мана-Уітні).

У тварин, які одержували на фоні патології як ГА у дозі 50 мг/кг, так і препарат порівняння, зберігались зміни в структурі секрету простати. У 50% (ГА, 50 мг/кг) и 25% (препарат

Таблиця 2

Вплив ГА на біохімічні показники сироватки крові щурів на моделі скипидарного простатиту

Групи тварин	n	Кисла фосфатаза, ммоль/г•л	ТБК-активні продукти, ммоль/л
Інтактний контроль	8	0,56 ± 0,08	0,53 ± 0,05
Контрольна патологія	10	1,49 ± 0,13*	1,34 ± 0,33*
ГА, 50 мг/кг	10	1,15 ± 0,07*/**	0,79 ± 0,09*/**
ГА, 90 мг/кг	10	0,75 ± 0,08**	0,58 ± 0,05**
Олія насіння гарбуза, 69 мг/кг	8	0,88 ± 0,13**	0,62 ± 0,07**

Примітки:

* — відхилення вірогідні відносно тварин інтактного контролю, $P \leq 0,05$;

** — відхилення вірогідні відносно тварин контрольної патології, $P \leq 0,05$.

Таблиця 3

Вплив ГА на біохімічні показники в гомогенаті простати на моделі скипидарного простатиту

Групи тварин	n	Кисла фосфатаза, ммоль/г•л-ч	ТБК-активні продукти, ммоль/г	Відновлений глютатіон, мкмоль/г
Інтактний контроль	8	2,52 ± 0,25	21,3 ± 2,53	3,49 ± 0,55
Контрольна патологія	10	1,18 ± 0,18*	51,2 ± 4,35*	2,48 ± 0,21*
ГА, 50 мг/кг	10	1,87 ± 0,33	36,0 ± 4,56*/**	2,68 ± 0,20*
ГА, 90 мг/кг	10	2,21 ± 0,26**	27,3 ± 3,49**	3,38 ± 0,36**
Олія насіння гарбуза, 60 мг/кг	8	2,20 ± 0,26**	28,0 ± 4,58**	3,07 ± 0,33**

Примітки:

* — відхилення вірогідні відносно тварин інтактного контролю, $p \leq 0,05$;

** — відхилення вірогідні відносно тварин контрольної патології, $p \leq 0,05$.

порівняння) тварин бокові гілки кристалів були витончені, а основні — потовщені, місцями були відсутні поперечні відгалуження. В інших мазках кристалізація секрету наближалась до норми. Ступінь кристалізації секрету не сягав значення інтактних тварин, але був вірогідно вище тварин контрольної патології: ГА, 50 мг/кг — 2,5 (2÷3) бали, препарат порівняння — 2,8 (2÷3) бали. У 30% тварин, лікованих ГА в дозі 90 мг/кг картина кристалізації в цілому відповідала нормі, лише в окремих ділянках спостерігалася деформація кристалів; у 70% щурів відмічалась повна нормалізація кристалізації. Ступінь кристалізації у даній групі практично не відрізнявся від інтактних тварин і складав 3,7 (3÷4) бали (відмінності вірогідні відносно тварин, які одержували ГА в дозі 50 мг/кг і препарат порівняння).

Одержані результати корелюють з таким показником, як маса андроген залежних органів — передміхурової залози та сім'яних пухирців. У тварин з нелікованою патологією було зареєстровано вірогідне зниження їх масового коефіцієнту в середньому в 2 рази. Введення ГА в дозі 90 мг/кг та препарату порівняння призводило до практично повної нормалізації цих показників. Під впливом ГА у дозі 50 мг/кг масовий коефіцієнт простати вірогідно підвищувався відносно нелакованої патології, але лишався статистично меншим, ніж показник інтактних тварин (табл. 4).

Запальній процес, що розвився при введенні скипидару, а також супутнє зниження андрогенної насиченості організму викликали статистично вірогідне погіршення функціонального стану зрілих сперматозоїдів (табл. 5). Так, у тварин з нелікованою патологією спостерігали зниження концентрації сперматозоїдів (на 57%), зменшення часу збереження рухливості сперматозоїдів (на 45%) і кількості їх рухливих форм (на 39%). Відмічались також негативні зміни показників кислотної та осмотичної резистентності.

Застосування на фоні патології ГА в дозі 90 мг/кг нормалізувало усі показники, що тестувались. Зокрема, відносно показників нелікованих тварин концентрація сперматозоїдів збільшилась на 83%, час збереження рухливості сперматозоїдів та відносна кількість рухливих форм — на 72% і 55%, відповідно. Введення ГА в дозі 50 мг/кг чинило вірогідну, але менш виразну дію на функціональний стан сперматозоїдів. Так, час збереження рухливості сперматозоїдів відносно контрольної патології збільшувався на 42%, концентрація — на 38%,

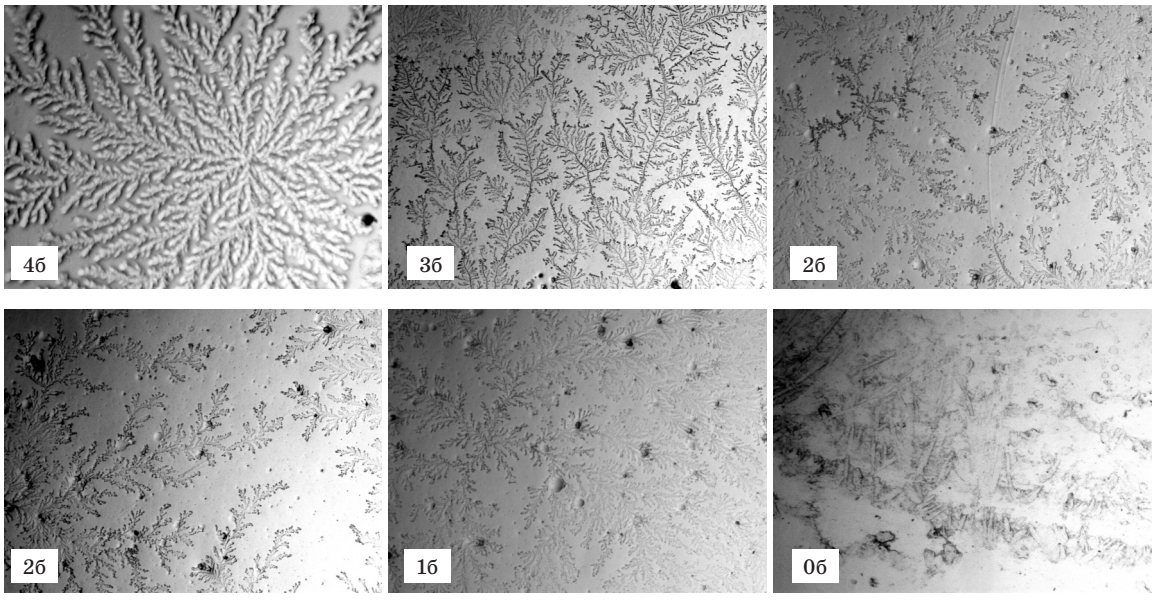


Рис. 1. *Типи кристалізації секрету передміхурової залози в залежності від ступеню андрогенної насиченості організму самців щурів різних експериментальних груп: 4б — високий ступінь андрогенізації (чітко виражені кристали, типовий феномен» листя папороті»; 3б — легкий ступінь зниження андрогенізації (наявність окремих ділянок деформації кристалів); 2б — середній ступінь зниження андрогенізації (витончення гілок кристалів, відсутність чітких поперечних відгалужень); 1б — значний ступінь зниження андрогенізації (наявність поодиноких кристалів у вигляді безформних та потовщених стеблин); 0б — конче низький ступінь андрогенізації (кристали повністю відсутні, аморфна структура секрету). Нативний препарат секрету передміхурової залози. х100.*

Таблиця 4

Вплив ГА на масові коефіцієнти репродуктивних органів самців щурів в умовах скипидарного простатиту

Масові коефіцієнти	Інтактний контроль	Контрольна патологія	ГА, 50 мг/кг	ГА, 90 мг/кг	Олія насіння гарбуза, 60 мг/кг
Простата	0,41 ± 0,03	0,19 ± 0,03*	0,35 ± 0,02*/**	0,38 ± 0,03**	0,36 ± 0,03**
Сім'яні пухирці	0,39 ± 0,02	0,20 ± 0,04*	0,30 ± 0,02**	0,36 ± 0,03**	0,35 ± 0,03**

Примітки:

* — відхилення вірогідні відносно тварин інтактного контролю, $p \leq 0,05$;

** — відхиленн, вірогідні відносно тварин контрольної патології, $p \leq 0,05$.

Таблиця 5

Вплив ГА на функціональні показники сперматозоїдів щурів в умовах скипидарного простатиту

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	ГА, 50 мг/кг	ГА, 90 мг/кг	Олія насіння гарбуза, 60 мг/кг
Час збереження рухливості сперматозоїдів, хв	331,5 ± 15,1	182,5 ± 19,2*	258,5 ± 17,4**	314,0 ± 23,3**	293,8 ± 22,3**
Концентрація сперматозоїдів, млн/мл	32,3 ± 2,03	16,0 ± 1,62*	22,0 ± 1,01*/**	29,2 ± 1,72**	26,1 ± 1,52*/**
Рухливі сперматозоїди, %	75,5 ± 2,38	45,8 ± 3,09*	65,8 ± 1,38*/**	71,2 ± 1,39**	68,4 ± 1,81**
Осмотична резистентність, % Na Cl	3,93 ± 0,09	3,04 ± 0,09*	3,38 ± 0,12*/**	3,74 ± 0,09**	3,55 ± 0,18**
Кислотна резистентність, pH	3,10 ± 0,08	4,12 ± 0,18*	3,26 ± 0,13**	3,14 ± 0,11**	3,17 ± 0,12**

Примітки:

* — відхилення вірогідні відносно тварин інтактного контролю, $p \leq 0,05$;

** — відхилення вірогідні відносно тварин контрольної патології, $p \leq 0,05$.

кількість рухливих форм — на 44%. При цьому, такі показники як концентрація, рухливі форми та осмотична резистентність не досягали рівня значень інтактних тварин ($p \leq 0,05$) (табл. 5).

Препарат порівняння — олія насіння гарбуза — за ефективністю дещо поступався ГА в дозі 90 мг/кг. Під його впливом концентрація сперматозоїдів та час їх рухомості вірогідно збільшувались на 63% и 61%, відповідно, а кількість рухливих сперматозоїдів — на 49% відносно показників нелікованих тварин. Однак, концентрація сперматозоїдів у цій групі була нижче показника інтактних щурів ($p \leq 0,05$).

Позитивний вплив ГА на функціональний стан сперматозоїдів перш за все пов'язаний з його мембраностабілізуючою та антиоксидантною дією. Так, в останні роки серед факторів, які негативно впливають на стан сперматозоїдів важлива роль відводиться вільним радикалам [17]. Це пояснюється тим, що мембрана сперматозоїдів містить велику кількість поліненасичених жирних кислот, які виключно чутливі до перекісного окислення. Їх пошкодження закінчується порушенням функції мембрани, що, в свою чергу, веде до пригнічення рухливості, життєздатності та здатності до фертилізації [18]. Позитивний вплив ГА на сперматогенез можна також пояснити нормалізацією гормонального балансу та підвищенням синтезу тестостерону [22].

Аналізуючи одержані результати можна стверджувати, що аміноцукор глюкозаміна гідрохлорид у дозі 90 мг/кг в умовах модельного простатиту виявляє виражений терапевтичний ефект, який не поступається препарату порівняння.

ВИСНОВКИ

1. На моделі простатиту, викликаного ректальним введенням скипидару, глюкозаміна гідрохлорид чинить дозозалежну простатопротекторну дію.

2. Простатопротекторна дія глюкозаміну характеризується зменшенням запальної реакції, пригніченням інтенсивності ПОЛ, відновленням антиоксидантного захисту організму, нормалізацією функціонального стану простати та сперматозоїдів.

3. Терапевтична дія глюкозаміну в дозі 90 мг/кг не поступається за ефективністю препарату порівняння — олії насіння гарбуза.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аляев Ю. Г., Винаров А. З., Ахвледиани Н. Д. Хронический простатит и копулятивные нарушения //Врачебное сословие. 2004. — №5–6. — С. 6–8, 14.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н. и др. Проблема хронического неинфекцион-

ного простатита с позиции доказательной медицины. — В: Х-й Российский сьезд урологов: Материалы. М. — 2002. — С. 223–227.
3. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. — СПб.: Фолиант, 2000. — 104 с.
4. Бомко Т.В., Маслова Н.Ф., Козлова Н.Г., Долгая И.Н., Пятикоп А.Б. Фармакологическое изучение суппозиториев с маслом семян тыквы на модели экспериментального простатита //Вісник фармації, 2002. — №2. — Т.30. — С. 90–92.
5. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
6. Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування простатитів. Методичні рекомендації// Яковлєва Л.В., Лар`яновська Ю.Б., Міщенко О.Я., Котелевець Н.В., Малек Єззедін Фуад, Зайченко Г.В., Дроговоз В.В. Державний фармакологічний центр МОЗ України. — Київ. — 2005. — С. 35.
7. Дорофеев С.Д., Камалов А.А. Современные взгляды на проблему хронического простатита // Русс. Мед. Журн. — 2003. — Т.11, №4. — С. 229–234.
8. Гориловский Л. М., Зингеренко М. Б. Хронический простатит //Лечащий Врач, 2003. — №7.
9. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х томах. Т.1. — Минск: Беларусь, 2000. — 495 с.
10. Козарь В.В. Изменение состава инозитолфосфатов, клеточного метаболизма при гломерулонефрите в эксперименте и клинике: Дис...канд. мед.наук: 14.0102. — Харьков, 1999. — 146 с.
11. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник /В.В.Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая и др. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.
12. Мазо Е.Б., Степенский А.Б., Гамидов С.И., Григорьев М.Э., Кривобородов Г.Г., Белковская М.Н. Фармакотерапия хронических простатитов//РМЖ, 2001. — №9.— С. 23.
13. Місюрьова С.В., Зупанець І.А., Ісаєв С.Г., Павлій О.І. Вивчення гепатопротекторної та антиоксидантної активності глюкозаміну гідрохлориду та його похідних при гострому ураженні печінки тетрахлорметаном //Вісник фармації. — 2002. — №3 (31). — С. 74–77.
14. Простатопротекторы / С.М. Дроговоз, Т.А. Бухтиарова, В.В. Россихин и др. — Х.: ООО Производственное предприятие «Плеяда», 2005. — 184 с.
15. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности //Докл. АН СССР. — 1979. — Т.247, №6. — С. 1513–1516.
16. Стальная И.Д., Гариашвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты //Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 66–68.
17. Хейфец В.Х., Забежинский М.А., Фролович А.Б., Хавинсон В.Х. Экспериментальные модели хронического простатита //Урол. — 1999. — №5. — С. 48–53.
18. Физиологическое значение глюкозамина. И.А. Зупанец, С.М. Дроговоз, Л.В. Яковлева и др./ Физиологический журнал. — 1990. — Т. 36, №2. — С. 115–120.
19. Hua J., Suguro S., Iwabuhi K. et al. Suppresses the ADP-mediated platelet activation in humans // Inflamm. Res. — 2004. — Vol. 53. — P. 680-688.
20. Nadermann E, Nissen HP, Kreysel HW. Hexosamine content of normal and pathological human sperm. // Andrologia. — 1983. — Nov-Dec;15(6):655-8.
21. Nickel J. C. Clinical Evaluation of the Patient Presenting with Prostatitis // Eur Urol Suppl. 2003; p.11-14.
22. Qiwang Xu, Junkang Liu, Letao Yuan (2002) No. 10469325 filed on 2002-02-28 // Use of N-acetyl-D-glucosamine in the manufacture of pharmaceutical useful for preventing and treating sexual disorder. US Patent Issued on March 21, 2006.
23. Richard G., Batstone D., Doble A. Chronic prostatitis //Curr. Opin. Urol. 2003; 13: 23–29.
24. The Role of the Urinary Epithelium in the Pathogenesis of Interstitial Cystitis.Prostatitis /Urethritis C. Lowell Parsons· Urology Volume 69, Issue 4, Supplement 1, April 2007, Pages 9–16.
25. William G. Nelson, Angelo M. de Marzo, Theodore l. Deweese and William B. Isaacs/ The Journal of Urology Volume 172, Issue 5, Supplement 1, November 2004, Pages S6-S12.
26. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Michel A., Pontariand Michael R. Ruggieri /The Journal of Urology Volume 172, Issue 3, September 2004, Pages 839-845.
27. D-Glucosamine inhibits proliferation of human cancer cells through inhibition of p70S6K. Hyun-Ji Oh, Jason S. Lee, Dae-Kyu Song, Dong-Hoon Shin, Byeong-Churl Jang, Seong-Il Suh, Jong-Wook Park, Min-Ho Suh and Won-Ki Baek / Biochemical and Biophysical Research Communications Volume 360, Issue 4, 7 September 2007, Pages 840–845.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОКОРРЕКТОРОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДКА

Али Х. Дарвиш, Сейфеддин М. Сейфеддин, Т.А. Куценко, Е.Г. Щекина

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключевые слова: лекарственные поражения желудка, НПВС-гастропатии, фармакокоррекция, сравнительное изучение.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день проблема язвенных поражений желудка, в том числе лекарственных, является одной из наиболее важных не только для гастроэнтерологии, но и для клинической медицины в целом. Известно, что одной из наиболее гастротоксичных групп лекарств являются НПВС, применение которых в настоящее время очень распространено и зачастую жизненно необходимо [3, 5, 8]. Это обусловливает необходимость поиска путей коррекции НПВС-индуцированных поражений желудка (НПВС-гастропатий).

В связи с этим экспериментаторами и клиницистами предлагается довольно большое количество препаратов, потенциально способных уменьшать ульцерогенное действие НПВС. В литературе имеются сведения о целесообразности применения средств традиционной противоязвенной терапии, а также препаратов-представителей метаболической терапии при НПВС-гастропатиях [1, 4, 5, 6, 7]. Однако, данные относительно сравнительной эффективности фармакокорректоров гастротоксичности малочисленны и противоречивы.

Поэтому представляло интерес сравнить в адекватных и идентичных условиях эксперимента (модель, вид животных, режим дозирования, хронорежим, использование одинаковых информативных показателей) противоязвенную активность различных препаратов при язвенном поражении желудка, вызванном введением НПВС, что может служить основой для определения тактики их рационального выбора. Учитывая вышеизложенное, целью нашей работы явилось сравнительное изучение эффективности одиннадцати фармакокорректоров с доказанным ранее противоязвенным действием: корвитина, висмута субцитрата, актовегина, гастрофита, масла облепихи, фамотидина, супероксиддисмутазы (СОД), метилурацила, мексидола, токоферола и кверцетина на модели язвенного поражения желудка у крыс, вызванного приемом индометацина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор индометацинового поражения желудка в качестве экспериментальной модели гастропатии сделан нами потому, что индометацин давно признан одним из наиболее ульцерогенных НПВС.

«Индометациновую» язву вызывали у белых беспородных крыс обоего пола массой 150–230 г после 24-часового голодания (при свободном доступе к воде) путем внутрижелудочного введения индометацина в дозе 5 мг/кг ежедневно один раз в день в течение пяти дней [2]. На 5-й день животных выводили из эксперимента в условиях эвтаназии и проводили макроскопическое изучение состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ). Изучаемые препараты вводили в суточной условно-терапевтической дозе (заимствованной из данных литературы или определенной в ходе наших ранее проведенных исследований) один раз в день в течение пяти дней, параллельно с формированием патологии.

Оценку интенсивности язвенного поражения и противоязвенной активности препаратов проводили по показателям интенсивности образования язвенных дефектов в СОЖ: проценту животных с язвами в группе, средней площади язв, язвенному индексу, позволившим рассчитать

интегральный показатель терапевтического эффекта препаратов — противоязвенную активность (ПЯА,%), значения которой приводятся в данной статье.

В данных экспериментах каждая группа крыс состояла из 6 голов. Животные, служившие группами интактного контроля (здоровые крысы) и контрольной патологии (нелеченные крысы с модельной патологией) не получали лечения. Остальным группам вводили изучаемые препараты в таких дозах: корвитин — 5 мг/кг (в пересчете на кверцетин), висмута субцитрат — 29 мг/кг, метилурацил — 500 мг/кг, актовегин — 12 мг/кг, гастрофит — 10 мл/кг, масло облепихи — 0,1 г/кг, фамотидин — 20 мг/кг, СОД — 20 мкг/кг, мексидол — 25 мг/кг, токоферол — 18 мг/кг, кверцетин — 5 мг/кг. Корвитин вводили внутривенно, актовегин, мексидол, СОД, токоферол — внутримышечно, остальные препараты перорально.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе эксперимента установлено, что в группе интактного контроля изменений СОЖ и изъязвлений не обнаружено, а у нелеченных животных (контрольная патология) наблюдалось интенсивное язвообразование, сопровождавшееся гиперемией, отеком, нарушением складчатости СОЖ и появлением геморрагий в ней. Проводя сравнительную оценку результатов макроскопического исследования СОЖ крыс в условиях индометацин-индуцированной гастропатии (рис. 1) по показателю ПЯА (рассчитанному по отношению к группе крыс контрольной патологии), следует отметить, что изучаемые препараты в разной степени (ПЯА от 72% до 12,12%) способны корректировать гастротоксическое действие вышеназванного НПВС.

Данный факт, по-видимому, объясняется разницей во влиянии изучаемых препаратов на патогенез индометацинового поражения желудка, в котором важное место отводится блокаде биосинтеза простагландинов-цитопротекторов. Это приводит к ульцерогенному действию, которое выражается в нарушении трофики СОЖ, повышении секреции желудочного сока, снижении энергетического и пластического обеспечения тканей пищеварительного тракта, т.е. баланс «агрессивность-защита» смещается в сторону повреждающих факторов. Подобные изменения в ткани желудка, по современным представлениям, непременно сопровождаются выраженной активацией процессов свободнорадикального окисления (СРО) [4, 9] и дальнейшими метаболическими нарушениями, что обусловливает целесообразность применения препаратов разнонаправленного патогенетического действия, особенно с антиоксидантными свойствами или средств метаболической терапии.

Вероятно, именно поэтому мощные препараты-антиоксиданты (СОД и мексидол) оказались наиболее эффективными в данной ситуации. Большая активность СОД по сравнению с мексидолом может объясняться ее эксклюзивным механизмом антиоксидантного действия — способностью ингибировать СРО на самой ранней

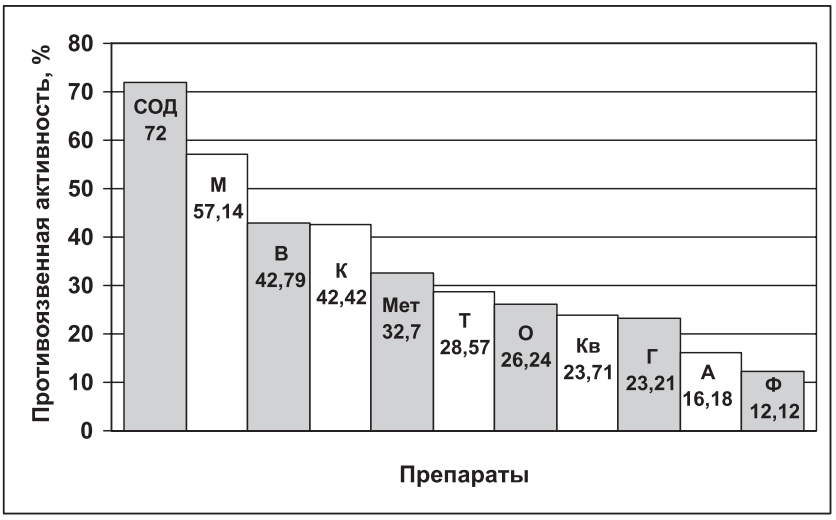


Рис. 1. *Сравнение противоязвенной активности изучаемых препаратов при индометацин-индуцированной НПВС-гастропатии. Примечание: СОД — супероксиддисмутаза, М — мексидол, В — висмута субцитрат, К — корвитин, Мет– метилурацил, Т — токоферол, О — масло облепихи, Кв — кверцетин, Г — гастрофит, А — актовегин, Ф — фамотидин.*

стадии. Меньшую, однако высокую и практически равную активность проявили висмута субцитрат (42,79%) и корвитин (42,42%), что может быть обусловлено их комплексным воздействием на СОЖ, несмотря на разницу в механизмах действия. Так, висмута субцитрат обладает гастропротекторным, антацидным и противовоспалительным действием, а корвитин — антиоксидантным, противовоспалительным и антисекреторным, что, возможно, способствует быстрому и выраженному проявлению противоязвенного эффекта.

Другие препараты (среди которых следует отметить некоторое преобладание действия метилурацила (32,7%) и наименьшую активность фамотидина (12,12%) и актовегина (16,18%)) проявляют значительно меньшую противоязвенную активность за счет того, что развитие их терапевтического эффекта требует большего времени (в частности, антиоксидантное действие реализуется на более поздних стадиях процессов СРО), или же они действуют однонаправленно на какое-либо одно звено (например, фамотидин) патогенеза гастропатии, что не приводит к быстрой и эффективной нормализации метаболических и гастродеструктивных нарушений в СОЖ.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное нами сравнительное изучение эффективности различных препаратов с противоязвенной активностью в условиях язвенного поражения желудка, вызванного введением индометацина, показало, что исследуемые фармакокорректоры отличаются по выраженности своей противоязвенной активности, что может быть обусловлено особенностями фармакологических свойств каждого из них и использовано при составлении рекомендаций по их рациональному выбору. Так, из рассмотренных нами препаратов СОД является препаратом первого выбора, мексидол — второго, а корвитин и висмута субцитрат — третьего для коррекции осложнений терапии НПВС, в частности индометацином. Применение же остальных препаратов с этой целью может быть целесообразным только в случае подбора оптимального режима введения (например, введение до и во время применения НПВС), коррекции дозы, комбинирования их друг с другом или вышеназванными более эффективными препаратами для усиления противоязвенного эффекта, что является перспективой наших дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Остапчук О.І. Вплив антиоксидантів та омепразолу на протизапальну активність, побічну дію та фармакокінетику індометацину: Автореф. дис....канд. мед.наук. — Київ. — 1999. — 17 с.
2. Пентюк Н.О., Остапчук О.І, Станіславчук М.А. Вплив недостатності вітамінів А і Є та додаткового введення ретинолу, токоферолу, селену та дибунолу на ульцерогенну дію ортофену, напроксену та індометацину // Ліки. — 1998. — №4. — С. 12–15.
3. Щокіна К.Г., Вікторов О.П. Порівняння гастротоксичності сучасних і перспективних НПЗЗ // Ліки. — 2005. — №3-4. — С. 47–52.
4. Bandyopadhyay S.K., Pakrashi S.C., Pakrashi A. The role of antioxidant activity of Phyllanthus emblica fruits on prevention from indomethacin-induced gastric ulcer // J. Ethnopharmacol. — 2000. — Vol. 70, №2 — P. 171–176.
5. Curcumin reduces indomethacin-induced damage in the rat small intestine / N. Sivalingam, R. Hanumantharaya, M. Faith et al. // J. Appl. Toxicol. — 2007. — N 27 (6). — P. 551–560.
6. Gastroprotective and antioxidant effects of amiodarone on indomethacin-induced gastric ulcers in rats / G. O. Dengiz, F. Odabasoglu, Z. Halici et al. // Arch. Pharm. Res. — 2007. — N 30 (11). — P. 1426–1434.
7. Gastroprotective and antioxidant effects of montelukast on indomethacin-induced gastric ulcer in rats / G. O. Dengiz, F. Odabasoglu, Z. Halici et al. // J. Pharmacol. Sci. — 2007. — N 105 (1). — P. 94–102.
8. Hawkey C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119, №2. — P. 521–535.
9. Tanaka J., Yuda Y., Yamakawa T. Mechanism of superoxide generation system in indometacin-induced gastric mucosal injury in rats // Biol. and Pharm. Bull. — 2001. — Vol. 24, №2. — P. 155–158.

РОЛЬ И МЕСТО ЦИТОКИНОВ И ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Е.Г. Щекина, Е.Н. Коваленко

Национальный фармацевтический университет, кафедра фармакологии

Ключевые слова: цитокины, интерлейкины, воспаление, иммунный ответ, экссудация, пролиферация.

Воспаление является неспецифической защитной реакцией организма на повреждение ткани и основой большинства патологических процессов. Одной из групп модуляторов воспаления и иммунного ответа являются цитокины [6, 10].

Цитокины (интерлейкины, хемокины, лимфокины, монокины, интерфероны) — биологически активные вещества белковой и пептидной природы, в основном продуцируются нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами, эндотелиоцитами, тромбоцитами, кератиноцитами, стромальными клетками и регулируют широкий спектр процессов, протекающих в организме. Они являются посредниками межклеточных взаимодействий, регулируют кроветворение, иммунный ответ, клеточный цикл в различных тканях, участвуют в ангиогенезе, апоптозе, хемотаксисе, эмбриогенезе [6, 9]. Цитокины обладают эндокринной, паракринной и аутокринной активностью и представляют собой ключевой элемент иммунной системы в развитии воспаления [7, 8].

В связи с тем, что иммунная, нейроэндокринная и центральная нервная система взаимосвязаны, экспрессия цитокинов и их рецепторов не ограничена клетками иммунной системы и обнаружена во многих других тканях, включая головной мозг, сосудистый эндотелий, миокард, жировую ткань и эндокринные железы. Кроме иммунорегуляции, многие цитокины оказывают влияние на разнообразные физиологические процессы [10]. Хотя имеются данные о роли цитокинов в физиологических процессах, например регуляции сна, аппетита, овуляции, концентрация цитокинов в здоровых тканях очень низкая [3, 8]. Синтез цитокинов резко увеличивается в результате «тканевого стресса», который производится разнообразными клеточными факторами, включая периоды быстрого клеточного роста, ремоделирования ткани, болезни, инфекции или травмы. Специфические цитокины являются ответом организма на угрозу тканевому гомеостазу и зависят от характера угрозы (например, бактериальная, воспалительная), типа клеток или ткани, гормонального уровня и, в большой степени, от профиля других цитокинов, которые синтезируются этими клетками [3, 6, 10]. Способность некоторых цитокинов регулировать гомеостатические процессы в тканях, отдаленных от участка их синтеза, позволили установить роль цитокинов как ключевых регуляторов местных и системных ответов на повреждение [5, 6].

Все цитокины обладают общими особенностями:

– большинство цитокинов не присутствуют в виде сформированных молекул и не синтезируются клетками здорового организма, экспрессия генов цитокинов начинается в ответ на проникновение в организм патогенов, антигенное раздражение или повреждение тканей. Наиболее сильными индукторами синтеза цитокинов служат компоненты клеточных стенок бактерий (липополисахариды, пептидогликаны и мурамилдипептиды);
– один и тот же цитокин может действовать на многие типы клеток, вызывая различные эффекты в зависимости от вида клеток-мишеней;
– для цитокинов характерна взаимозаменяемость биологического действия, они могут вызывать один и тот же биологический эффект, либо обладать похожей активностью;
– действие цитокинов может быть локальным или системным и осуществляется посредством их связывания со специфическими мембранными рецепторными комплексами;

– цитокины индуцируют либо подавляют синтез самих себя, других цитокинов и их рецепторов, составляя цитокиновую сеть;
– цитокины являются неспецифическими факторами, поэтому специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня цитокинов невозможна. Но определение их концентрации в крови даёт информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; выраженности воспалительного процесса и его переходе на системный уровень, прогнозе заболевания и т.д. [10].

В фармакологии и медицине цитокины имеют важное значение как терапевтические агенты и мишени для специфических антагонистов при различных иммунных и воспалительных заболеваниях.

В настоящее время описано около 300 молекул, которые классифицируются как цитокины. К цитокинам относятся интерфероны, колониестимулирующие факторы, хемокины, трансформирующие ростовые факторы; группа факторов некроза опухолей; интерлейкины (ИЛ). Цитокины также могут разделяться на про- и противовоспалительные. Ведущее место среди провоспалительных цитокинов принадлежит интерлейкину-1 (ИЛ-1) [2, 4].

ИЛ-1 продуцируется макрофагами, в меньшей степени дендритными клетками, эндотелием, фибробластами и стимулирует эмиграцию полиморфноядерных лейкоцитов из костного мозга. Клетками-мишенями действия ИЛ-1 являются миоциты, синовиоциты, гепатоциты, костные клетки, лимфоциты, нейроциты [2, 5, 7]. ИЛ-1 вызывает экзоцитоз лизосомальных ферментов и свободных радикалов фагоцитами; усиливает пролиферацию фибробластов, повышает синтез коллагена; в качестве флогогена стимулирует дегрануляцию тучных клеток с освобождением медиаторов воспаления, активирует продукцию простациклина; индуцирует синтез коллагеназ и активатора плазмина в тканях, стимулирует образование гепатоцитами белков острой фазы, оказывает провоспалительное и пирогенное действие [2, 9].

Действие ИЛ-1 универсально и является стартовым моментом запуска любого воспалительного (инфекционного) заболевания. Есть основание предполагать, что характерные для ранних этапов заболевания симптомы (головная боль, боль в мышцах и суставах, сонливость, лихорадка, лейкоцитоз и увеличение содержания белков, в том числе иммуноглобулинов) объясняется именно действием ИЛ-1 [2, 8].

Для завершения процесса воспаления, особенно иммунного, большое значение имеет снижение активности лимфоцитов. На этом этапе воспаления выработка интерлейкина-1 угнетается, а фагоцитарная активность к концу воспаления возрастает, благодаря чему зона воспаления освобождается от некротизированных клеток, чужеродных и токсических веществ [1, 7, 8].

После обезвреживания или локализации флогогенного фактора происходит ограничение зоны воспаления от остального организма и дальнейшее замещение ее новой тканью. К стимуляторам пролиферации относятся специфические белки или пептиды, источником которых являются тромбоциты. В лимфоцитах также образуется пептид, стимулирующий соединительную ткань, а в моноцитах секретируется ИЛ-1, который является стимулятором роста фибробластов [1, 10].

Можно заключить, что ИЛ-1 участвует практически во всех этапах иммунного ответа, способствует активации клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию других цитокинов, а также простагландинов, синтез коллагена и фибронектина, стимулирует фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывает дегрануляцию тучных клеток. Все это способствует развитию экссудативной и пролиферативной составляющих воспалительной реакции [1, 4, 8].

Таким образом, интерлейкиновые препараты являются многофакторными регуляторами как заместительного, так и индуктивного типа действия. Они обеспечивают запуск каскадной активации клеток-эффекторов и регуляцию процессов воспаления и регенерации на всех стадиях.

В настоящее время в клинической практике применяются рекомбинантные ИЛ-1 (беталейкин), ИЛ-2 (пролейкин, ронколейкин), ИЛ-3, лейкинферон. На стадии клинических испытаний находятся препараты на основе ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-12. Примерами лекарственных препаратов на основе природных интерлейкинов являются лейкинферон и суперлимф [10].

Интерлейкиновые схемы терапии являются безусловным компонентом и уже стали базисными в комплексной терапии целого ряда заболеваний. Препараты интерлейкинов применяются при сепсисе, перитоните, панкреатите, остеомиелите, абсцессах и флегмонах, пиодермиях, эндометритах, рожистом воспалении, туберкулезе, гепатите, иерсиниозах, ВИЧ-инфекции, герпесе, хламидиозе, в лечении длительно незаживающих ран, трофических язв, фронтитов, тонзиллитов, герпетических поражений слизистых оболочек и др. [1, 2, 5, 7, 9].

Дальнейшая разработка и внедрение препаратов на основе интерлейкинов и их антагонистов является одним из перспективных направлений развития фармакологии и медицины и позволит решить многие проблемы терапии воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батян Г.М., Зафранская М.М. Влияние рецепторного антагониста интерлейкина-1 на пролиферацию лимфоцитов при ревматических заболеваниях // Медицинская иммунология. — Т.5. — 2003. — №3-4. — С. 432.
2. Громова А. Ю., Тимчук Л. Э., Янов Ю. К. и др. Влияние функционального полиморфизма генов семейства интерлейкина-1 на предрасположенности и характер течения хронического гнойного риносинусита и эффективность терапии рекомбинантным интерлейкином-1 бета (беталейкин). // Российская оториноларингология: Медицинский научно-практический журнал. — 2005. — №2. — С. 5–12.
3. Зубарева О. Е., Лебедев А. А., Симбирцев А. С. и др. Модуляция интерлейкином-1бета потребления этанола у крыс с разным уровнем его предпочтения // Наркология: научно-практический журнал. — 2007. — №11. — С. 14–16.
4. Конусова В.Г., Романова Е.С., Чурилова И.В., Леонова Н.В., Дроздова Ю.И., Симбирцев А.С., Ищенко А.М. и др. Изменение показателей оксидантного и цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С и В при лечении препаратом рекомбинантного интерлейкина 1b человека // Цитокины и воспаление. — 2003. — №1. — С. 20–28.
5. Кузнецов Н. И., Кабанова В. И., Конусова В. Г. и др. Результаты использования рекомбинантных препаратов интерлейкина-1 бета и интерферона альфа-2b в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2006. — №5. — С. 10–16.
6. Ованесян И.Г. Современные представления о роли цитокинов в гомеостазе // Научно-медицинский журнал. — 2006. — №4. — С. 8–17.
7. Саламатов А. В., Баринов О. В., Синенченко А. Г. и др. Эффективность рекомбинантного IL-1 бета в лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры // Цитокины и воспаление. — 2006. — Том 5, №4. — С. 39–45.
8. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R., Smolen J.S., Burmester G.R., Bijlsma J.W.J., Dougados M., Emery P., Keystone E.C., Klareskog L., Mease P.J. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor A (TNFA) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases. 7 International Symposium on Advances in Targeted Therapies, Venice, 6–10 Apr., 2005 // Ann. Rheum. Diseases. — 2005. — Vol.64. — P. 2–14.
9. Hovhannisyan I.G., Hovhannisyan R.A. Mezlumyan R.G. The correlation between interleukin IL-1β and degree of the platelet aggregation in acute ischemic stroke // Abstracts of the 8-th World Congress for Microcirculation. August 15-19, 2007. Milwaukee, Wisconsin, USA. — 2007. — P. 517.
10. The Cytokine Handbook. / Ed. A.W. Thomson and M.T. Lotze. London, San Diego: «Academic Press», 2003.

ОЦІНКА ПРИДАТНОСТІ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ГЛЮКОЗИ ГЛЮКООКСИДАЗНИМ МЕТОДОМ ЗА ДОПОМОГОЮ АНАЛІЗАТОРА-ФОТОМЕТРА БІОХІМІЧНОГО «BPC BIOSED»

В.Є. Доброва, О.В. Должикова

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: валідаційна процедура, біоаналітична методика, глюкозооксидазний метод, визначення глюкози.

ВСТУП

Вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій встановлюються міжнародним стандартом 180/IEC 17025:2005. Стандартом регламентовано, що коректність та надійність випробувань чи/або калібрувань, що проводяться лабораторією, залежить від багатьох факторів, одним з яких є методи випробовувань і калібрувань та оцінювання їх придатності. Обсяг та спосіб оцінювання придатності (валідації) залежить від мети і умов застосування методу випробувань/калібрувань в конкретній лабораторії [2, 6, 7]. Крім того, вимірювальна лабораторія (ВЛ) має оцінювати придатність методів, розроблених в межах лабораторії та не стандартизованих, а також стандартизованих методів, які використовуються поза цільовою сферою їх поширення або при їх модифікації. Ці вимоги обумовлюють необхідність проведення валідації (оцінювання придатності) методів, що використовуються у ВЛ. Для клініко-діагностичних, біохімічних та інших науково-дослідних лабораторій, які використовують біоаналітичні методики і працюють з біологічними об'єктами, ці вимоги також є нагальними, особливо якщо ці лабораторії мають акредитацію або бажають її отримати.

Враховуючи вимоги стандарту ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 [4] до акредитованих лабораторій, в Проблемній лабораторії морфофункціональних досліджень Національного фармацевтичного університету (ПЛМД НФаУ) під керівництвом проф. Малоштан Л.М. було розпочато роботу з розробки валідаційної процедури для оцінки придатності біоаналітичних методик.

Розробка валідаційної процедури методики вимірювання глюкози глюкозооксидазним методом за допомогою аналізатора-фотометра біохімічного «BPC BioSED» мала за мету довести, що робочі характеристики даної методики відповідають регламентованим, задовольняють встановленим критеріям, а вимірювані за допомогою неї параметри відповідають належним.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для дослідження були обрані референтні розчини глюкози з відомими концентраціями від 5 ммоль/л до 20 ммоль/л. Для встановлення кількості глюкози у розчині був обраний глкозооксидазний метод [5]. Оптична густина розчину визначалася за допомогою аналізатора-фотометра біохімічного «BPC BioSED».

Валідація методу повинна включати визначення наступних параметрів: точність, чутливість, специфічність (селективність), стійкість, стабільність, правильність. Враховуючи рекомендації, щодо оцінюваних параметрів обрали: точність методу, селективність, повторюваність (збіжність), лінійність калібрувальної характеристики, межу виявлення (детектування), межу кількісного визначення, чутливість та стабільність методики.

Для визначення кількості глюкози у біологічних рідинах використовували сироватку крові нелінійних щурів масою 180–200 г.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

Розробка процедури валідації біоаналітичної методики вимірювання глюкози глюкозооксидазним методом за допомогою аналізатора-фотометра біохімічного «BPC BioSED» має декілька складових [3].

Перш за все, був складений валідаційний сценарій: встановлені особливості даної біоаналітичної методики; проаналізовані параметри, які потрібно оцінювати.

До особливостей цієї методики відноситься те, що вона базується на використанні ензимного реагенту, який входить до тест-набору визначення глюкози у біологічних рідинах, методика є напівавтоматизованою, що значно підвищує чутливість і точність способу визначення глюкози [5].

Згідно [5] ферментативні глюкозооксидазно-перокидазні методи з колориметричним завершенням є більш специфічними, ніж неферментативні. Сечова кислота, глютатіон, креатинін і інші речовини, що містяться у плазмі (сироватці) крові не заважають визначенню глюкози ензимним методом (лише аскорбінова кислота й цистеїн у великих концентраціях можуть впливати на хід аналізу). Отже, дана методика є специфічною.

Враховуючи технічні характеристики біохімічного аналізатору, межа виявлення даної методики обмежується лише характеристиками тест-наборів та становить 0,056 ммоль/л.

Для оцінки придатності методики було вирішено оцінити такі параметри: внутрішньолабораторна відтворюваність та збіжність за основними факторами впливу, правильність методики, лінійність градуювальної характеристики. Крім того, враховуючи вимоги ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 [4], було заплановано провести розрахунки невизначеності вимірювань даної методики.

По-друге, було складено валідаційний план, у якому визначено персонал, що залучається до процедури валідації згідно кваліфікації; надано інформацію та документальне підтвердження щодо належної роботи приладів, які використовуються; обумовлено послідовність експериментів, їх кількість, форми і вигляд їх надання, а також зроблено вибір прийнятних для оцінки статистичних методів обробки результатів вимірювань. Планування експерименту було проведено з метою максимально спростити роботу, враховуючи розумне використання результатів для здійснення оцінок декількох параметрів. Враховуючи те, що кількість потрібних даних може варіюватися, дотримувались рекомендації ДФУ [1], тому було запропоновано для кожної серії робити не менш ніж три виміри.

Після проведення експериментів складено протокол валідації, який включив результати вимірювань, їх обробку, статистичні розрахунки та оцінку критеріїв придатності. Обробка отриманих даних проводилася за допомогою статистичних методів оцінки і визначення критеріїв придатності [4]. Для виключення грубих помилок під час обробки результатів вимірювань проводилась перевірка вибірки на однорідність.

Дослідження параметрів внутрішньо-лабораторної збіжності та відтворюваності проводилось за факторами: оператор-лаборант, час дослідження, тест-набір. Дослідження показали гарну стійкість методики у відповідності до цих параметрів. Для перевірки впливу першого фактора були обрані чотири оператори-лаборанта однакової кваліфікації і проведені чотири серії спостережень на референтному зразку глюкози $C_{ст}$ = 10 ммоль/л. Обрані критерії для оцінки розрахунків. Оцінка розрахунків продемонструвала однорідність дисперсії і довела, що дана методика має внутрішньо-лабораторну збіжність та відтворюваність [3].

Для перевірки впливу другого фактору проведені три серії спостережень стандартного зразка глюкози $C_{ст}$ = 10 ммоль/л у різний час роботи аналізатора-фотометра біохімічного «BPC BIOSED». Оцінка внутрішньо-лабораторної збіжності і відтворюваності за фактором часу показала, що дисперсії однорідні, і дана методика має внутрішньо-лабораторну збіжність за фактором часу [3].

Для перевірки впливу тест-наборів, що досліджувалися, використовувалися тест-набори: «Реагент» і «FDelisit», які найчастіше застосовуються у ПЛМД НФаУ. У якості зразка, що досліджувався, використовувався стандартний зразок глюкози $C_{ст}$ = 10 ммоль/л. Оцінка внутрішньо-лабораторної збіжності і відтворюваності за фактором тест-набір показала, що точність даної методика не залежить від типу тест-набору. Оцінка рівності середніх значень за допомогою критерію Ст'юдента показала статистичну незначущість відмінностей у результатах вимірів, отриманих за допомогою даних тест-наборів. Це означає, що тест-набір «Реагент» і тест-набір «FDelisit» з довірчою ймовірністю p = 0,95 забезпечують статистично однакове визначення концентрації глюкози за допомогою методу, що атестується [3].

Таким чином, точність даної методики не залежить від оператора, часу й типу тест-набору.

Оцінка правильності методики, проведена за допомогою стандартних зразків, показа-

ла, що для трьох стандартних зразків глюкози $C_{ст1} = 5$ ммоль/л, $C_{ст2} = 10$ ммоль/л, $C_{ст3} = 20$ ммоль/л систематична похибка не є значущою (за заданим критерієм прийнятності Ст'юдента). Отже, дана методика забезпечує правильність вимірювань у межах лабораторії [3].

Оцінка лінійності методики показала, що за заданим критерієм прийнятності лінійна характеристика забезпечує більш адекватну апроксимацію залежності вимірюваної величини від градуювальних концентрацій.

Дослідження глюкози у сироватці крові щурів довели, що рівень глюкози знаходився у межах фізіологічних норм і склав у контрольній групі 4,58±0,15 ммоль/л у дослідній групі 4,46±0,37 ммоль/л за заданим критерієм прийнятності Ст'юдента розбіжностей не виявлено.

Невизначеність вимірювань встановлювалась за допомогою метода контролю на основі стандартних зразків (СЗ). В умовах внутрішньолабораторної збіжності одним оператором на одному й тому ж обладнанні з використанням одного й того же тест-набору проведені вимірювання СЗ глюкози $C_{ст} = 10$ ммоль/л. Розрахована при цьому розширена невизначеність склала:

$$U_p = t_S\left(p, \nu_{эф.}\right) \cdot u_c\left(y_j\right) = 0{,}954275.$$

На заключному етапі був створений валідаційний звіт, який відображає результати валідації та демонструє, що методика має характеристики, які відповідають регламентованим, а отримані за її допомогою результати є надійними з високим ступенем довіри до них.

ВИСНОВКИ

Розроблена валідаційна процедура методики вимірювання глюкози глюкозооксидазним методом за допомогою аналізатора-фотометра біохімічного «BPC BioSED».

За даною процедурою було проведено валідацію методики «Визначення глюкози у пробах біологічної рідини глюкозооксидазним методом за допомогою аналізатора біохімічного «BPC BioSED» та доведено, що робочі характеристики методики вимірювання глюкози глюкозооксидазним методом за допомогою аналізатора-фотометра біохімічного «BPC BioSED», відповідають регламентованим, задовольняють встановленим критеріям, а вимірювані за допомогою неї параметри відповідають належним.

Валідацію методики проведено за стандартними зразками, при цьому використовувалися стандарт ДСТУ ISO/IEC 17025, а також рекомендації ДФУ, FDA та ILAC.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РЕРІГ, 2001. — 556 с.
2. Доброва В.Е., Малоштан Л.Н. Анализ проблем валидации биоаналитических методик, используемых при фармакологических и клинических исследованиях лекарственных средств // Системи обробки інформації. — 2007. — Вип. 6(64). — С. 29–31.
3. Доброва В.Е., Малоштан Л.Н., Должикова О.В. Валидация методики определения глюкозы в пробах биологической жидкости глюкозооксидазным методом с помощью анализатора-фотометра биохимического «BPC BioSED» // Системи обробки інформації. — 2008. — Вип. 4(71). — С. 92–95.
4. ДСТУ ISO/IEC 17025:2006. Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій.
5. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — С. 425–427.
6. Рекомендації з оцінювання придатності методів випробувань і калібрувань (видання офіційне). — Київ: Виконавчий орган УкрАО. — 2007. — 61 с.
7. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation.// Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, Maryland, May 2001.

СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ДОРОСЛИХ СИРІЙСЬКИХ ХОМ'ЯЧКІВ ПРИ ГІПЕРКАЛОРІЙНОМУ ХАРЧУВАННІ

А.Л. Загайко, Л.М. Вороніна, К.В. Стрельченко

Кафедра біохімії Національного фармацевтичного університету, м. Харків

Ключові слова: метаболічний синдром, обмін ліпідів, хом'ячки.

ВСТУП

Метаболічний синдром (МС) — симптомокомплекс, що включає інсулінорезистентність, хронічну компенсаторну гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози та/або цукровий діабет (ЦД) 2 типу, збільшення маси тіла або виражене ожиріння з надлишковим відкладенням жиру за андроїдним типом, низький рівень ліпопротеінів високої щільчності (ЛВЩ), гіпертригліцеридемію, високий рівень ліпопротеінів низької щільності (ЛНЩ), схильність до тромбоутворення, гіперурікемію, мікроальбумінурію [4, 5]. Окремі складові МС можуть бути присутніми або відсутніми в кожному окремому випадку, проте кожен з них є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема атерогенезу. Останнє пов'язують з підвищенням в сироватці крові загального вмісту ліпопротеїнів, а також змінам у ліпопротеїдному спектрі плазми крові у бік атерогених фракцій [3]. Результати клінічних досліджень свідчать, що при ожирінні спостерігається зменшення кількості інсулінових рецепторів. Це призводить до інсулінорезистентності і, відповідно, гіперінсулінемії, яка є потужним ліпотропним агентом і сприяє накопиченню жирової тканини переважно в ділянці верхньої половини тулуба та черевної порожнини [3, 4, 5]. Абдомінальне ожиріння є однією з основних причин розвитку МС. Вільні жирні кислоти (ВЖК), потрапляючи до системного кровотоку, порушують функцію інсулінових рецепторів і посилюють інсулінорезистентність (ефект ліпотоксичності) [4]. Разом з тим, відома більша схильність жінок, особливо старшого віку, до ожиріння. Проте експериментальні роботи, присвячені статевим та віковим розбіжностям розвитку МС, поодинокі.

Метою даною роботи було дослідження статевих відмінностей змін деяких показників обмвну ліпідів сирійських хом'ячків з метаболічним синдромом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі використовували сирійських хом'ячків різної статі та віку. Дослідні тварини були поділені на групи: інтактні тварини та тварини, яких утримували на дієті, що містить 29% жиру (переважно насичені ліпіди) з додаванням фруктози [5]. Тварин брали в дослід через 5 тижнів з моменту початку експерименту. Тварин декапітували під хлоралозо-уретановим наркозом. Вміст загальних ліпідів (ЗЛ) визначали в реакції з ваниліновим реактивом. Вміст триацилгліцеролів (ТГ) визначали по реакції із хлоридним фенілгідразином [1]. Рівень вільних жирних кислот (ВЖК) вимірювали за допомогою утворення їх купрумових солей та їх подальшою реакцією з диетилдітіокарбаматом [1]. Вміст загального холестеролу (ЗХ) визначали за реакцією з хлоридним залізом [1]. Фракції ЛВЩ та ЛНЩ+ЛДНЩ (апо-В-ЛП) розділяли центрифугуванням сироватки крові, до якої попередньо додавали розчини гепарину та $CaCl_2$ в присутності ЕДТА. Вміст фракцій ліпопротеїнів визначали турбідиметрично. Вміст дієнових кон'югатів визначали спектрофотометрично в гептан-ізопропанольних екстрактах [2]. Вміст загальних гідроперекисів вимірювали

за реакцією з тіоцианатом амонію [2]. Визначення кількості α-токоферолу (α-ТЛ) проводили за кольоровою реакцією з двовалентним залізом; до результатів визначення вносили поправку на присутність холестеролу. Вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Вміст аскорбінової кислоти (АК) визначали спектрофотометрично в реакції з 2,4 динітрофенолом. Вміст відновленого глутатіону (ВГ) визначали за реакцією з алоксаном. Активність глутатіонредуктази (ГР) визначали за окисненням НАДФН(H^+). Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію Манна-Уітні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В таблиці 1 наведено дані про зміни ваги тіла хом'ячків протягом моделювання метаболічного синдрому. Як видно з цієї таблиці, прирост ваги у тварин, що отримували збагачену фруктозою та енергією дієту, був більш істотним, ніж у тварин, що одержували стандартну дієту. При цьому, в той час, як у самців така різниця спостерігалася незалежно від віку, у самиць більш істотно набирали вагу лише дорослі тварини. Разом з тим, привертає увагу і те, що для самців була характерна більш широка варіабельність ваги в межах кожної групи, ніж для самиць. Це також свідчить про більш істотні та одноманітні вікові зміни метаболізму самиць.

Зростання ваги тіла дослідних тварин супроводжувалося і змінами їх біохімічних показників. Як видно з даних, наведених в таблиці 2, у дослідних тварин в сироватці крові спостерігається досить типова для метаболічного синдрому картина: гіперліпідемія, атерогенні зміни розподілу фракцій ліпопротеїнів, активація вільнорадикального окиснення. Надлишок ВЖК, які є субстратами для синтезу ТГ, призводить при МС до збільшення продукції ЛДНЩ. Рівень ЛВЩ, навпаки, знижується. Крім цього, відбуваються зміни в складі ЛНЩ — утворюються окислені ЛНЩ, що характеризуються високим ступенем атерогенності. Активація вільнорадикального окиснення супроводжується зменшенням вмісту антиоксидантів — водорозчинних (АК) та жиророзчинних (α-Т). При цьому слід відзначити, що механізми атерогенних змін розподілу фракцій ліпопротеїнів у тварин різної статі різний: для самців більш характерне зростання вмісту ЛНЩ+ЛДНЩ (Апо-В-ЛП),

Таблиця 1

Приріст ваги золотистих хом'ячків при експериментальному метаболічному синдромі, %, n=6

Стать	Самці				Самиці			
Вік	4 тиж		10 тиж		4 тиж		10 тиж	
Група	Інтакт	МС	Інтакт	МС	Інтакт	МС	Інтакт	МС
Приріст ваги, %	21,22±± ±5,04	33,07± ±3,62*	4,9± ±0,7	33,38± ±8,83*	25,40± ±8,10	33,989± ±6,04	7,10± ±2,19	26,34± ±1,06*

* — зміни вірогідні, p≤0,05 до інтакту.

Таблиця 2

Зміни показників ліпідного обміну в сироватці крові золотистих хом'ячків при метаболічному синдромі, M±m, n=6

Стать	Вік	Група	ЗЛ, мг/мл	ЗЛП, мг/мл	ТГ, мг/мл	ВЖК, ммоль /л	ЗХ, ммоль /л	Апо-В-ЛП, мг/мл	ЛВЩ, мг/мл	АК, мкмоль /л	α-Т, нмоль /мл	ДК в Апо-В-ЛП, нмоль/мл
Самці	4 тиж	Інт	5,31± ±0,31	5,88± ±0,25	1,06± ±0,07	1,02± ±0,07	2,93± ±0,19	4,72± ±0,23	1,11± ±0,05	69,01± ±2,18	9,25± ±0,63	36,34± ±2,07
		МС	7,25± ±0,17*	7,72± ±0,15*	1,56± ±0,09*	1,44± ±0,29*	3,56± ±0,10*	6,68± ±0,15*	0,98± ±0,07	90,27± ±2,94*	7,35± ±0,23*	52,17± ±0,97*
	10 тиж	Інт	6,25± ±0,39	6,72± ±0,33	1,57± ±0,22	1,64± ±0,16	2,84± ±0,15	5,66± ±0,34	1,01± ±0,02	70,88± ±2,32	7,69± ±0,33	27,32± ±0,50
		МС	7,29± ±0,21*	7,77± ±0,18*	2,00± ±0,13	2,29± ±0,25*	3,71± ±0,18*	6,68± ±0,21*	0,85± ±0,08	106,27± ±2,58*	6,61± ±0,30	40,12± ±0,74*
Самиці	4 тиж	Інт	3,48± ±0,31	4,01± ±0,31	0,79± ±0,04	0,91± ±0,42	2,32± ±0,34	2,92± ±0,34	1,17± ±0,07	78,12± ±1,25	12,09± ±0,42	22,47± ±0,70
		МС	4,04± ±0,20	4,49± ±0,23	0,81± ±0,04	0,85± ±0,03	2,00± ±0,07	3,24± ±0,25	1,22± ±0,06	85,29± ±1,09*	4,98± ±0,16*	24,55± ±0,47
	10 тиж	Інт	4,79± ±0,24	5,31± ±0,53	0,97± ±0,025	0,85± ±0,04	2,09± ±0,07	4,40± ±0,25	0,99± ±0,01	70,69± ±2,82	12,11± ±0,73	17,67± ±0,29
		МС	7,61± ±0,29*	8,16± ±0,29*	2,14± ±0,06*	1,20± ±0,14*	1,91± ±0,17	3,57± ±0,12*	0,68± ±0,06*	108,31± ±4,01*	9,00± ±0,41*	21,56± ±0,83*

* — зміни вірогідні, p≤0,05 до інтакту.

а для самиць — падіння рівня ЛВЩ. Дійсно, відомо, що інсулін, який називають атерогенним гормоном, здатний прискорювати формування атеросклеротичних бляшок і на тканинному рівні. Аналіз накопичених в цій галузі знань свідчить, що концентрація інсуліну в плазмі крові безпосередньо впливає на основні компоненти атеросклеротичної бляшки: ліпідні маси, колаген, пінисті макрофаги і проліферуючі судинні гладком'язові клітини; спостерігаються проліферація клітин, збільшення синтезу ендогенного холестеролу і ТГ. Довгий час вважали, що на МС хворіють лише особи середнього та похилого віку, переважно — жінки. В нашому експерименті дійсно спостерігаються досить істотні зміни вивчених показників у самиць, при чому ці зміни збільшуються з віком. Проте в останній час з'являються дані про розвиток метаболічного синдрому у дітей і підлітків з зайвою вагою, і результати нашого дослідження показують, що розвиток метаболічного синдрому у модельних тварин можна спостерігати незалежно від віку. Крім того, окисні процеси, що активуються при метаболічному синдромі, більш істотні у самців, ніж у самиць.

ВИСНОВКИ

Збагачена фруктозою та жирами дієта викликає у хом'ячків розвиток метаболічного синдрому незалежно від віку та статі. При експериментальному метаболічному синдромі у хом'ячків спостерігається гіперліпідемія та гіпертригліцеридемія, активація вільнорадикального окиснення та зменшення вмісту антиоксидантів. Атерогенна дисліпідемія при метаболічному синдромі проявляється у самців збільшенням вмісту ЛНЩ+ЛДНЩ, а у самиць — зменшенням рівня ЛВЩ. Активація вільнорадикального окиснення при метаболічному синдромі більш істотна у самців, ніж у самиць. З віком здатність тварин до розвитку метаболічного синдрому збільшується, причому більш істотно у самиць.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биологические мембраны. Методы/ Под ред. Дж.Б. Финдлея, У.Г. Эванза. — М.: Мир, 1990. — 424 с.
2. Волчегорский И.Ф., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептанизопропанольных экстрактах крови // Вопр. мед. химии. — 1989.— №1. — С. 127–131.
3. Apfelbaum M., Vague P., Ziegler O. et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of Sibutramine // The American Journal of Medicine. Feb. 1999. Vol. 106. 179–184.
4. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. //Arch.Intern. Med. — 1989. — V.149. — P. 1514–1520.
5. Popov D., Simonescu M., Shepherd P.R. Saturated-fat diet induces moderate diabetes and serve glomerulosclerosis in hamsters// Diabetologia. — 2003. — V.46, №10. — P. 1408–1418.

ВПЛИВ АДАПТОВАНОЇ СЕРЕДЗЕМНОМОРСЬКОЇ ДІЄТИ НА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА АТЕРОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Н.С. Красова[1], М.Ю. Горшунська[2], Ю.І. Караченцев[1,2], Е. Йенсен[3], О.І. Гладких[1], В.В. Полторак[1]

[1]Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України»; [2]Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна; [3]Національний інститут охорони здоров'я та довкілля, м. Білтховен, Нідерланди

Ключові слова: середземноморська дієта, цукровий діабет 2 типу, хронічне запалення, атероґенез.

ВСТУП

Відомо, що за умов цукрового діабету 2 типу (ЦД2) оксидативний стрес виникає під впливом гіперглікемії (завдяки посиленій генерації активних форм оксигену у мітохондріях, неферментативному глікозилюванню білків, аутоокисленню глюкози) та підвищеного внаслідок інсулінорезистентності рівня неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) (завдяки мітохондріальній дисфункції, β-окисленню у пероксисомах та ліпопероксидації) [5, 10]. До того слід додати, що як гіперглікемія, так і складові дисліпідемії (підвищені ліпопротеїни низької та дуже низької щільності, гіпертригліцеридемія) здатні викликати дисфункцію ендотеліальної NO-синтази (eNOS) з подальшим синтезом O_2^* — замість NO^* декількома шляхами [7, 8]. В свою чергу, хронічне підвищення рівня вільних радикалів призводить до індукції каскаду так званого стрес-чутливого сигнального шляху, робота якого, за останніми даними, залучена у патогенез ЦД2 та його серцево-судинних ускладнень (передчасний атеросклероз) [1, 5, 8, 10, 11].

Для комплексної терапії ЦД2, поряд з використанням фармакологічних засобів, завжди проводять корекцію дієти. Оригінальна середземноморська дієта може бути визначена як дієтичний тип в популяції, що мешкає в середземноморському регіоні. Хоча існує ряд варіантів цієї дієти, загальною її характеристикою є низький вміст насичених жирів та високий вміст мононенасичених жирів, помірне вживання алкоголю, головним чином, у вигляді червоного вина під час їжі, високий рівень споживання овочів, фруктів, бобів та злаків, помірне вживання риби, молока та молочних продуктів (переважно сир), низький рівень вживання м'яса [13]. Аналіз складових середземноморської дієти засвідчує наявність ряду біопротекторних нутрієнтів: а) збалансований вміст жирних кислот рослинного та тваринного походження (відношення n-6 до n-3 жирних кислот — 2:1 порівняно до 15:1 в Західній та Північній Європі та 16,7:1 — в США); б) високий вміст антиоксидантів (вітамін С, вітамін Е, β-каротин, глутатіон, фолати, селен, ресвератрол, фітоестрогени та інші фітохімічні сполуки із зеленого листя, овочів, фенольні сполуки з вина та оливкової олії, лікопени, алкіли тіосульфонатів, саліцилати, каротиноїди, індоли, монотерпени, флавоноїди) [12]. Особливий інтерес до цієї дієти пов'язаний з епідеміологічно доказаною низькою частотою кардіоваскулярної хвороби в середземноморських популяціях порівняно до населення інших західних країн [13], відвертаючим ефектом цієї дієти щодо коронарних подій після першого інфаркту міокарда, зменшеним рівнем загальної смертності та коронарної смертності у пацієнтів старше 55 років [2]. Суттєва перевага цієї дієти, порівняно до інших рекомендованих дієт для попередження та ліку-

вання ішемічної хвороби серця (ІХС), полягає в тому, що в зв'язку з низьким глікемічним індексом (відносна міра збільшеної глюкозної відповіді на грам спожитих вуглеводів) [4] вона більш відповідає хворим з надлишковою вагою та/або високим рівнем тригліцеридів за включенням хворих на ЦД2 з проявами метаболічного синдрому [11]. Вищеозначене обґрунтовує необхідність подальших досліджень як для з'ясування точної ролі оксидативного стресу в патогенезі передчасного атеросклерозу у діабетичного загалу, так і для розробки нових антиоксидантних стратегій, спрямованих на відвертання та гальмування коронарного атеросклерозу, зокрема, визначення потенційної терапевтичної ролі інших антиоксидантів (окрім вітамінів) та чинників, модулюючих дію останніх (мікроелементи та ін.).

Метою роботи було дослідження впливу адаптованої середземноморської дієти на рівень про-/антиатерогенних маркерів у хворих на ЦД2 з метаболічним синдромом (МС) за умов глікемічної суб- та декомпенсації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 25 пацієнтів (ж/ч: 15/10, клініка ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМНУ»), хворих на ЦД2, переважно суб- та декомпенсованих за показниками глікемічного контролю та ліпідного профілю, з надлишковою масою тіла або ожирінням, середнього віку (табл. 1). У всіх хворих спостерігалися мікроангіопатії (у 23 — полінейропатії, у 15 — ретино-, у 7 — енцефало- та у 1 — кардіоміопатія). У 13 хворих діагностовано ІХС, сполучену з есенціальною гіпертонією у 9 випадках, у 10 хворих — ізольовану есенціальну гіпертонію. У обстеженого діабетичного загалу верифікована наявність МС (див. табл. 1) за критеріями NCEP ATP III [3]. Пацієнти приймали їжу відповідно до адаптованих дієтичних рекомендацій, а саме, збагачену оливковим маслом, рибою, овочами і фруктами. Дієта була ізокалорійною тій, яку пацієнти отримували на початку дослідження, що забезпечувало стабільну вагу на період спостереження. Пацієнти знахо-

Таблиця 1

Клініко-біохімічна характеристика обстежених

Показник	Хворі на ЦД2, n = 25	Контрольна група, n = 8
Вік (роки)	54,1±1,9	53,3±2,3
Тривалість діабету (роки)	7,8±1,3	—
Індекс маси тіла (кг/м^2)	31,70±1,0 P<0,05	25,84±0,9
Обвід стегон/обвід талії	0,92±0,02 P<0,05	0,79±0,05
Систолічний тиск (мм рт. ст.)	133,5±3,2 P<0,05	108,75±1,92
Діастолічний тиск (мм рт. ст.)	78,85±1,60	75,12±1,43
Глікемія натще (ммоль/л)	11,29±0,73 P<0,001	5,04±0,19
Інсулін (мкОд/мл)	16,96±1,12 P<0,001	8,02±1,78
HOMA-IP	8,89±0,76 P<0,001	1,77±0,41
Фруктозамін (мкмоль/л)	346,13±12,25	321,91±20,50
Тригліцериди (ммоль/л)	1,80±0,17	1,23±0,26
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,06±0,06 P<0,01	1,54±0,17
Адипонектин (мг/л)	9,27±0,87 P<0,02	15,06±3,55
С-реактивний білок (мг/л)	3,54±0,52 P<0,02	1,18±0,44
ФНП-α (мкг/л)	6,48±1,44 P<0,05	2,97±1,31
Феритин (мкг/л)	161,07±38,75 P<0,001	32,47±12,71
sICAM-1 (мкг/л)	428,97±19,09 P<0,02	336,16±13,58
МДА (мкмоль/л)	0,17±0,013 P<0,01	0,09±0,004

P — вірогідність розбіжностей по відношенню до контрольної групи.

дилися на стандартній цукрознижуючій терапії метформіном та препаратами сульфонілсечовини і не отримували тіазолідиндіони або будь-яку іншу гіполіпідемічну терапію. В якості контролю обстежено 8 здорових осіб відповідного віку.

Зразки крові були отримані до та після 3-місячного дієтичного періоду. Імуноферментні та ферментативні дослідження, а також методики з використанням високоякісної рідинної хроматографії були проведені на базі Національного інституту охорони здоров'я та довкілля (м. Білтховен, Нідерланди). Індекс інсулінорезистентності (ІР), заснований на одночасному визначенні індивідуальних рівнів імунореактивного інсуліну і глюкози в сироватці крові натще, розраховували за допомогою алгоритму HOMA (Homeostasis Model Assessment) [9].

Статистичний аналіз проведено з використанням програмного комплексу SPSS, версія 13. Нормальність розподілу змінних оцінювали за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Отримані результати були оброблені параметричними методами із застосуванням парного і непарного t-тесту. Дані подаються як $\overline{X} \pm S\overline{x}$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У обстежених хворих на ЦД2 порівняно до здорових осіб відповідного віку визначено достовірну (P<0,05 — <0,001) дисглікемію, дисліпідемію (див. табл. 1), зниження антиоксидантного захисту (зменшена активність параоксонази, супероксиддисмутази, знижені рівні відновленого глутатіону (GSH)), посилення перекисного окиснення ліпідів (зростання рівня малонового діальдегіду (МДА), підвищена активність глутатіонредуктази), інсулінорезистентність (суттєве підвищення інсулінемії натще, HOMA-IP індексу) та хронічне запалення (підвищення С-реактивного білку (СРБ), фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α), феритину та гаптоглобіну в циркуляції). Були також значно підвищені рівні розчинних адґезивних молекул (sICAM-1) — маркеру ендотеліальної дисфункції (P<0,01). Рівень адипонектину — гормону адипоцитів, що демонструє метаболічно інсуліноміметичну та антиатерогенну дію, було вірогідно знижено. Рівні креатиніну та білірубіну коливалися в межах норми.

Тримісячне застосування адаптованої середземноморської дієти не виказувало значного терапевтичного впливу на глюкозний гомеостаз, концентрацію продуктів неферментативного глікозилювання або інсулінорезистентність, включно з метаболічними (НЕЖК, тригліцериди) та гормональними (інсулін, HOMA-IP) її складовими. Більше того, слід відзначити, що у обстежених хворих спостерігалося незначне, але вірогідне підвищення концентрації НЕЖК у сироватці крові (0,59±0,061 проти 0,43±0,034 ммоль/л, P = 0,004). В той же час, дієтотерапія призводила до достовірного підвищення рівня «антиатерогенного» холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ: 1,25±0,066 ммоль/л, P = 0,001) і активності ЛПВЩ-зв'язаного антиоксидантного ферменту параоксонази (456,63±45,19 проти 428,54±43,72 Од/л, P = 0,03), як і вірогідного зростання концентрації циркулюючого адипонектину (10,50±1,02 мг/л, P = 0,018). Важливим результатом стало також зниження маркерів, що характеризують хронічне субклінічне запалення (ФНП-α: 5,38±0,96 мкг/л, P = 0,004; феритин: 80,34±10,67 мкг/л, P = 0,005), ендотеліальну дисфункцію (sICAM-1: 360,73±13,45 мкг/л, P = 0,007) та оксидативний стрес (МДА: 0,14±0,007 мкмоль/л, P = 0,001). Останнє, поряд з виразним підвищенням антиоксидантних резервів (α-токоферол: 40,17±2,19 проти 34,90±1,22 мкмоль/л, P = 0,019; GSH: 38,43±3,45 проти 19,50±3,93 нмоль/ммоль Hb, P = 0,004), свідчить про терапевтичний вплив саме речовин із антиоксидантними властивостями.

ВИСНОВКИ

Тримісячне використання адаптованої середземноморської дієти хворими на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом викликало істотне зменшення кардіометаболічного ризику, а саме призводило до:

- зниження концентрації показників хронічного запалення і ендотеліальної дисфункції;
- підвищення рівня таких антиатерогенних складових, як холестерин ліпопротеїнів високої щільності та адипонектин;
- зменшення про/антиоксидантного дисбалансу.

Отримані результати обґрунтовують перспективність використання адаптованої середземноморської дієти з метою попередження/гальмування атерогенезу в групах ризику розвитку серцево-судинної патології, в першу чергу, у хворих на цукровий діабет 2 типу з проявами метаболічного синдрому поза залежністю від ступеня глікемічної компенсації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Красова Н.С. Вільні радикали як регулятор нормальних процесів та патогенетичний компонент цукрового діабету 2 типу (огляд літератури) // Проблеми ендокринної патології. — 2008. — №1. — С. 92–103.
2. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population / A. Trichopoulou,

T. Costacou, C. Barnia, D. Trichopoulou // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 2599–2609.
3. Adult Treatment Panel III. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2497.
4. Biesalski H.K. Diabetes preventive components in the Mediterranean diet // J. Am. Col. Nutr. — 2004. — Vol. 43, Suppl. 1. — P. I/26–I/30.
5. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. — 2001. — Vol. 414. — P. 813–820.
6. Chahoud G. Dietary recommendations in the prevention and treatment of coronary heart disease: do we have the ideal diet yet? / G. Chahoud, Y.W. Aude, J.L. Mehta // Am. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 94. — P. 1260–1267.
7. Endemann D.H. Nitric oxide, oxidative excess, and vascular complications of diabetes mellitus / D.H. Endemann, E.L. Schiffrin // Curr. Hypertens. Rep. — 2004. — Vol. 6, №2. — P. 85–89.
8. Hayden M.R. Intimal redox stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Atheroscleropathy / M.R. Hayden, S.C. Tyagi // Cardiovascular Diabetology. — 2002. — Vol. 1, №3. — P. 1–27.
9. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
10. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes / J.L. Evans, I.D. Goldfine, B.A. Maddux, G.M. Grodsky // Endocrine Rev. — 2002. — Vol. 23, №5. — P. 599–622.
11. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus / M.A. Haidara, H.Z. Yassin, M. Rateb et al. // Curr. Vasc. Pharmacol. — 2006. — Vol. 4, №3. — P. 215–227.
12. Simopoulos A.P. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence // J. Nutr. — 2001. — Vol. 131, 11 Suppl. — P. 3065S–3073S.
13. Trichopoulou A. Traditional Mediterranean diet and longevity in the elderly: a review // Public. Health. Nutr. — 2004. — Vol. 7. — P. 943–947.

ВИЗНАЧЕННЯ КОНІЇНУ В РОСЛИННІЙ СИРОВИНІ ТА БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ (ВЕРХ)

Ю.Ю. Малиновський, В.С. Бондар

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: болиголов плямистий, коніїн, ВЕРХ, хіміко-токсикологічний аналіз, біологічний матеріал.

ВСТУП

Особливе місце серед рослин, що містять отруйні та сильнодіючі речовини посідає болиголов плямистий (Conium maculatum L.) — отруйна, алкалоїдовмісна рослина, родини селерових (Apiaceae) [5, 10]. Коніїн — (2S)-2-пропілпіперидин — основний алкалоїд болиголову, відомий як офіційна отрута для

страт і перший синтезований алкалоїд [1, 3, 13].

Болиголов широко розповсюджений по всій території України і, незважаючи на свої отруйні властивості, використовується в народній медицині у вигляді настойки та гомеопатичних лікарських засобів для лікування онкологічних захворювань [2, 4, 5]. Широке розповсюдження болиголову плямистого та популярність його використання в народній медицині можуть бути причинами отруєнь коніїном як при його помилковому вживанні замість рослин родини селерових (петрушка та ін.), так і при безконтрольному використанні препаратів народної медицини при самолікуванні [8, 11].

Враховуючи фізико-хімічні властивості коніїну, для визначення кількості алкалоїду в рослинній сировині, а також при проведенні хіміко-токсикологічних досліджень велике значення має використання сучасного інструментального методу. Огляд доступних літературних джерел свідчить про відсутність сучасного методу кількісного визначення коніїну [1, 3, 7, 9, 14].

В даній статті наведені результати досліджень кількісного визначення коніїну, що міститься в рослинній сировині та виділеного з органів отруєних тварин за допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для проведення дослідження були використані: стандартний розчин коніїну, 40% водно-спиртовий екстракт трави болиголову плямистого, заготовленої в 2007 році у Вовчанському районі Харківської області та біологічний матеріал (органи отруєних тварин).

Визначення коніїну методом ВЕРХ проводили на портативному високоефективному мікроколоночному рідинному хроматографі «Міліхром А-02» [6]. Як зразок використовували стандартний розчин коніїну ((±)Coniine, концентрація 99,4%) компанії Sigma (Німеччина)). Кількісне визначення коніїну в модельних розчинах методом ВЕРХ проводили з урахування його максимуму поглинання в УФ-області спектра при довжині хвилі λ = 280. *Умови проведення аналізу*: колонка Protonsil 120-5C18AQ (2*75мм, 5 мкм), мобільна фаза — (A:B) перхлорат літію (0,2M $LiClO_4$ — 0,005M $HClO_4$): ацетонітрил. Температура 40,0С°. Максимальний тиск — 3,0мПа. Потік 100 мкл/хв. Використовували спектрофотометричний детектор у діапазоні довжин хвиль 210–300 нм, режим однопроменевий, верхня кювета, час 0,08 с.

Для кількісного визначення коніїну в об'єктах досліджень використовували градуювальний графік, побудований в координатах — площа піка ($S_{коніїну}$) — концентрація коніїну (С, мкг/мл) у стандартному розчині. Встановлено, що чутливість методу складає 1 мкг/мл. Лінійність побудованого графіка спостерігалась в інтервалі концентрацій 1-10 мкг/мл коніїну. Відтворюваність та надійність результатів, отриманих за розробленою методикою, перевіряли на модельних розчинах, при цьому відносна помилка не перевищувала ± 1,29%. Результати аналізу представлені на рис. 1, 2 та в таблиці 1.

Було проведено визначення кількості алкалоїду коніїну в рослинній сировині. У якості досліджуваного зразка використовували коніїн, виділений з 40% водно-спиртового екстракту болиголову плямистого. Попередні дослідження на наявність алкалоїду коніїну проводили за допомогою методу тонкошарової хроматографії (ТШХ). *Підготовка проби*: 5 мл екстракту з болиголову підлужували 20% розчином NaOH до pH 10-11, екстрагували хлороформом тричі порціями по 20 мл, хлороформні витяжки об'єднували, додавали 30 мл 5% розчину кислоти хлоридної, збовтували, розділяли, водну витяжку підлужували 20% розчином NaOH до pH 10–11, екстрагували хлороформом тричі порціями по 10 мл, додавали 3 мл 5% спиртового розчину кислоти хлоридної, упарювали на водяній бані при t=50С°. Сухий залишок розчиняли у метанолі. Наявність алкалоїду визначали методом ТШХ на силікагелі на пластинах «Сорбфіл» ПТСХ-ІІА у системі рухомих розчинників: метанол-амоніак (100:1,5), проявник — пари йоду. Спостерігали темно-коричневі плями коніїну зі значенням Rf=0,26, що співпадає з Rf стандартного розчину.

Кількісне визначення коніїну, виділеного з рослинної сировини у вигляді коніїну гідрохлориду, розчиненого у метанолі, проводили методом ВЕРХ на хроматографі «Міліхром А-02» за умовами проведення аналізу стандартного зразка (див. вище). Встановлено, що в екстракті, отриманого з болиголову плямистого концентрація коніїну становить 0,52 %. Схема ВЕРХ-хроматограми коніїну, виділеного з болиголову, представлена на рис. 3.

Розроблена методика визначення коніїну за допомогою методу ВЕРХ в рослинній сировині була застосована при виділенні та визначенні коніїну в біологічному матеріалі (органи отруєних тварин). Для дослідів використовували щурів масою 170, 190 та 200 г, що не одержували їжі протягом доби. Відомо, що LD_{50} для мишей при пероральному введенні складає 100 мг/кг [12,15], а співвідношення LD_{50} щурів та мишей складає 2,64/1,89. Таким чином, токсичну дозу розраховували, виходячи з того, що LD_{50} для щурів при пероральному введенні складає

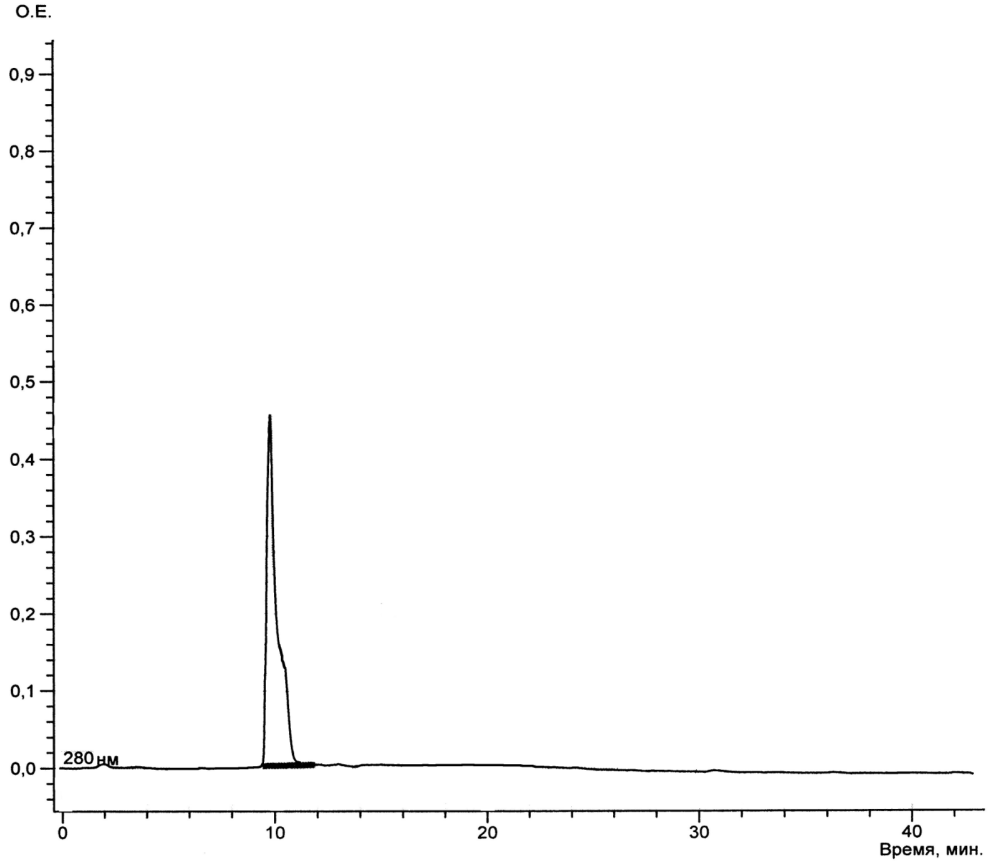


Рис. 1. *Схема ВЕРХ-хроматограми стандартного розчину коніїну*

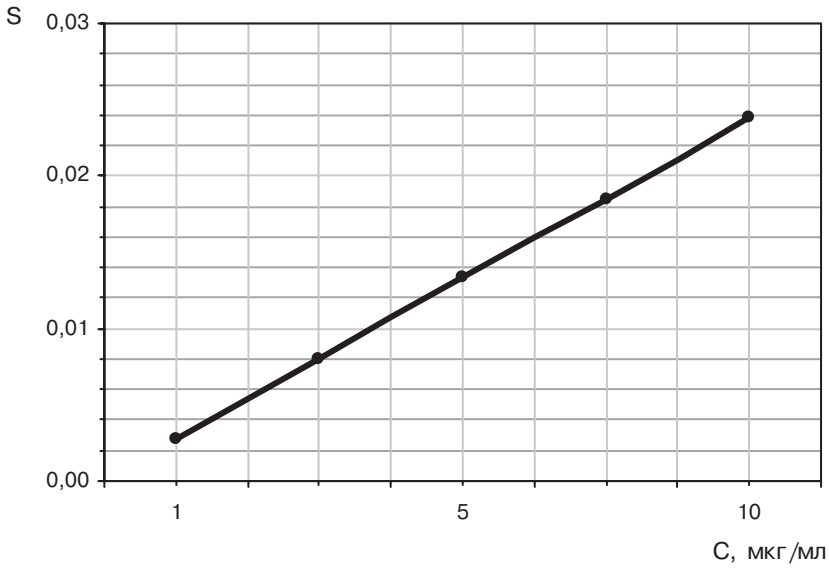


Рис. 2. *Градуювальний графік для кількісного визначення коніїну методом ВЕРХ*

100*2,64/1,89 = 140 мг/кг тварини.

Кожному щуру вводили за допомогою зонда в шлунок розчин, який вміщував 50 мг коніїну. Через 5 хв після введення розчину загиблих щурів декапітували. Для дослідження брали кров, серце, печінку, нирки, мозок та шлунок зі вмістом. Виділення коніїну з органів та крові проводили за допомогою методу ізолювання водою, підкисленою кислотою сульфатною (метод В.П. Крамаренка).

Попередньо подрібнений, досліджуваний орган тварини поміщали в колбу та заливали 0,01 М розчином кислоти сульфатної до утворення дзеркальної поверхні. Після перемішування доводили pH розчину до 2-3 додаванням по краплям 20 % розчину кислоти сульфатної. Суміш залишали на 2 години, періодично збовтуючи. Після цього, водний витяг відділяли та проціджували крізь марлю. Операцію повторювали ще двічі. Кислі витяги збирали разом та центрифугували. Надосадову рідину зливали, а осад знову заливали 10 мл 0,01 М розчином кислоти сульфатної, перемішували, настоювали 2 години, після чого витяжку центрифугували. Центрифугати об'єднували та насищали сульфатом амонію і залишали на 1 годину, після цього, у разі необхідності, центрифугували. До вільної від білків кислої рідини додавали 20 % розчин натрію гідроксиду до pH 9-10 та тричі проводили екстракцію окремими порціями хлороформу (1/3 частини об'єму водної фази). У тих випадках, коли при екстракції хлороформом із підлужених водних витяжок утворювались емульсії, їх руйнували центрифугуванням протягом 5 хв (6000об/хв). Хлороформні витяжки об'єднували, фільтрували через сухий фільтр, додавали 5 % спиртовий розчин кислоти хлоридної із розрахунку — 2 мл розчину на 10 мл витяжки та упарювали на водяній бані при температурі 40-50^{0}С до сухого залишку. Сухий залишок розчиняли у 2 мл метанолу та досліджували на вміст алкалоїду коніїну за допомогою методу ВЕРХ. Результати аналізу розподілу коніїну в органах отруєних тварин представлені на рис. 4. На основі отриманих даних розроблено схему хіміко-токсикологічного дослідження на коніїн (рис. 5).

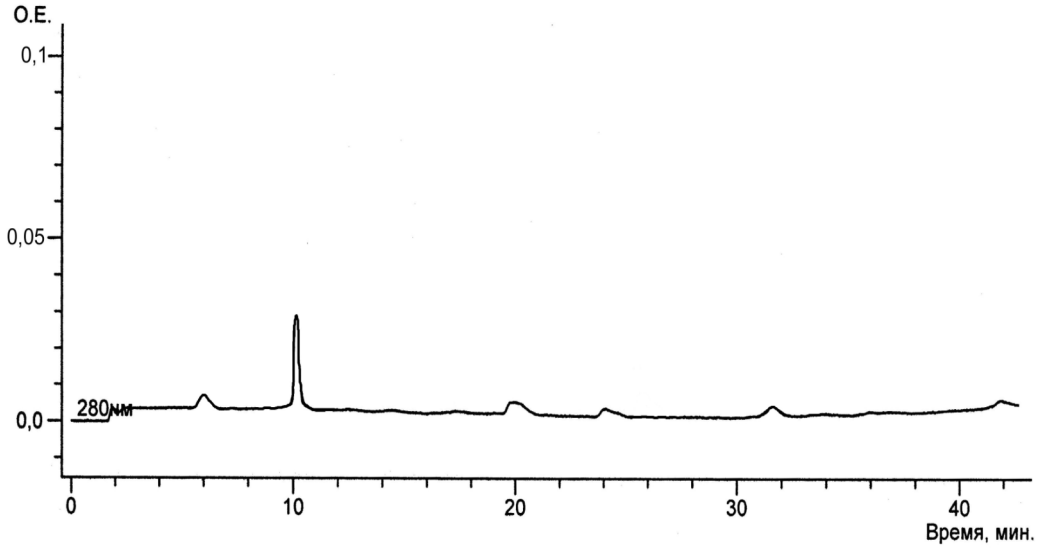


Рис. 3. *Схема ВЕРХ- хроматограми коніїну, виділеного з рослинної сировини*

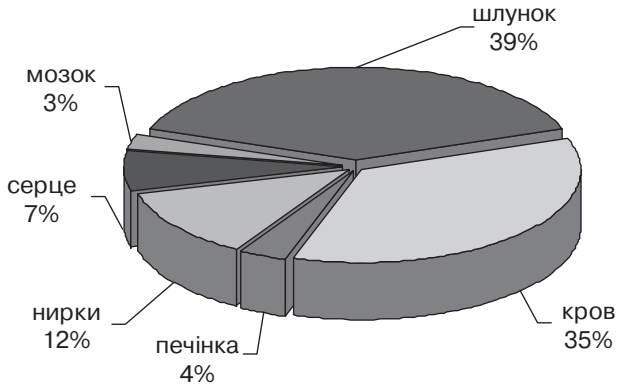


Рис. 4. *Розподіл коніїну в органах отруєних тварин*

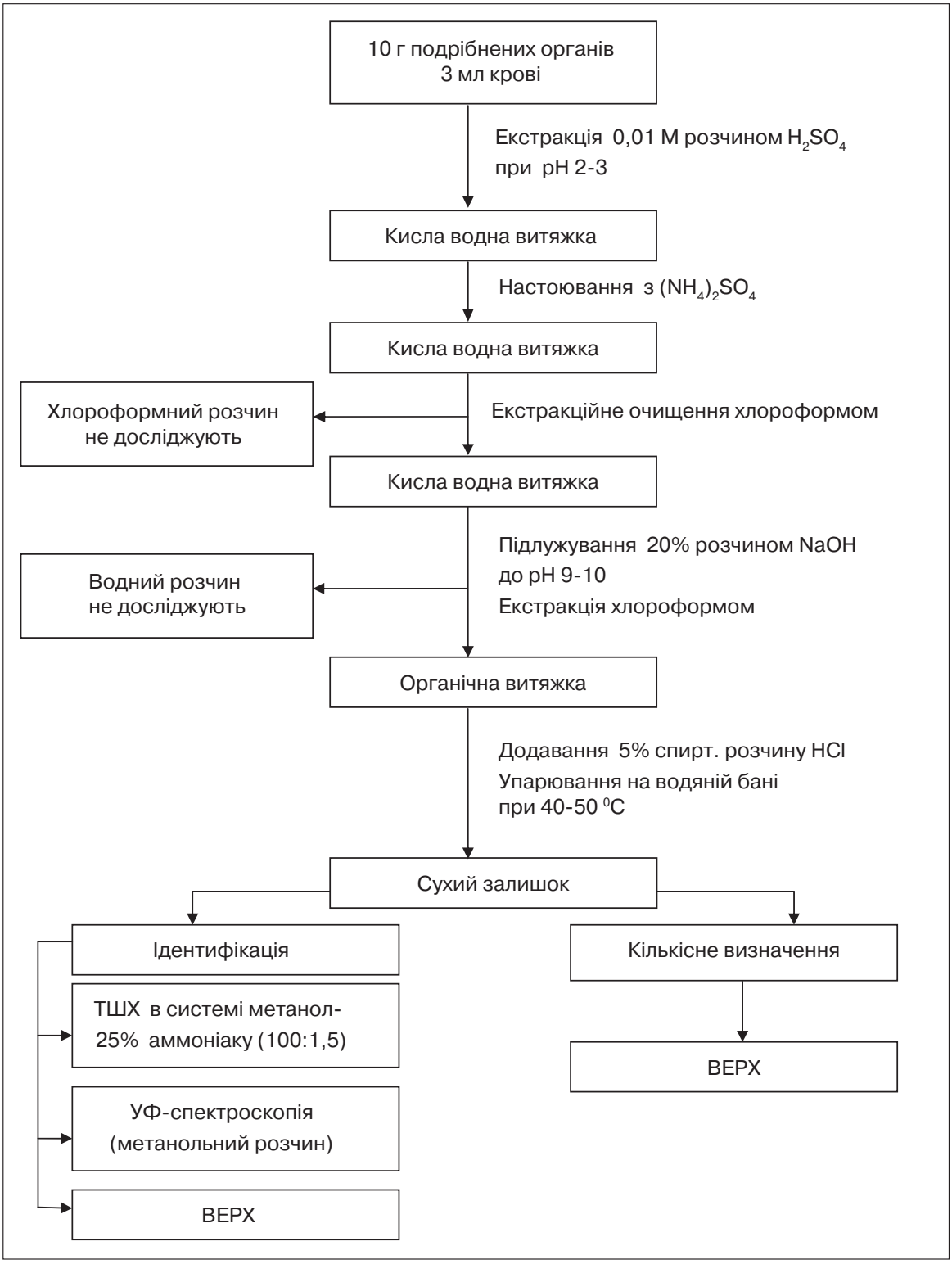


Рис. 5. *Схема хіміко-токсикологічного аналізу біологічного матеріалу на коніїн*

Таблиця 1

Результати кількісного визначення коніїну в модельних розчинах методом ВЕРХ

Концентрація коніїну, мкг/мл	Площа піка, (S)	Визначена концентрація		Метрологічні характеристики (n=5)
		мкг	%	
0,9940	0,002717	1,004	101,0	$\overline{X}$ = 99,72%
1,9880	0,004943	1,972	99,2	S =1,077
4,9700	0,01274	4,995	100,5	$S_{\overline{X}}$ =0,46
6,9580	0,0829	6,847	98,4	$\Delta\overline{X}$ =±1,29
9,9400	0,266	9,890	99,5	ε=1,29%
				$\overline{X} \pm \Delta\overline{X}$ =99,72±1,29%

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті дослідження коніїну, виділеного з водно-спиртового екстракту болиголову плямистого, встановлено, що кількість коніїну в рослинній сировині болиголову складає 0,52 %, що співпадає з літературними даними (вміст коніїну від 0,1 % до 1 %). При цьому запропонований метод високоефективної рідинної хроматографії дозволяє визначати вміст коніїну від 1 мкг/мл при відносній помилці ±1,29 % (рис. 2 та табл. 1), що робить його найбільш чутливим з інструментальних методів.

Результати проведених досліджень визначення коніїну в органах отруєних тварин за допомогою методу ВЕРХ свідчать про те, що метод ВЕРХ може бути використаний для встановлення кількості алкалоїду в біологічному матеріалі. Встановлено, що піки коніїну на хроматограмах розчинів витяжок з органів тварин співпадають з піком коніїну на хроматограмі стандартного розчину за часом утримання з точністю ±2,7%.

За допомогою методу ВЕРХ також встановлено, що з досліджуваних об'єктів тваринного походження вдається виділити близько 52% коніїну. Дані вказують, що при летальних отруєннях коніїном на хіміко-токсикологічні дослідження варто відправляти кров, шлунок, нирки. Графічно розподіл коніїну в органах отруєних тварин можна навести у вигляді діаграми. (рис. 4) На основі проведених досліджень запропоновано схему хіміко-токсикологічного аналізу біологічного матеріалу на коніїн (рис. 5.)

ВИСНОВКИ

1. Розроблено метод кількісного визначення алкалоїду коніїну в рослинній сировині за допомогою методу ВЕРХ. Чутливість методу становить 1 мкг/мл. Встановлено, що в екстракті, отриманого з болиголову плямистого концентрація коніїну становить 0,52%.

2. Для визначення кількості коніїну в витяжках з біологічного матеріалу розроблений метод ВЕРХ. На основі проведених досліджень запропоновано схему хіміко-токсикологічного дослідження на коніїн.

3. Визначено розподіл коніїну в органах отруєних тварин. Встановлено, що для хіміко-токсикологічного дослідження при летальних отруєннях коніїном варто брати шлунок зі вмістом, кров та нирки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ахутина А.В. Изолирование, открытие и определение кониина при судебнохимических исследованиях: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. фарм. наук / А.В. Ахутина — М, 1953. — 14 с.
2. Кедрова М. Болиголов против 100 болезней / Мария Кедрова. — СПб.: Питер, 2005. — 96 с.: ил.
3. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія: підруч. [пер. з рос.] / Крамаренко В.П.– К.: Вища шк., — 1995. — 423 с.: іл.
4. Балицкий К.П. Лекарственные растения и рак./ К.П. Балицкий., А.Л. Воронцова.- Киев: Наукова думка, 1982. — 376 с.
5. Палов М. Энциклопедия лекарственных растений / Палов М.; пер. с немец. [предисл. И.А. Губанова]. — М: Мир, 1998. — 478 с., ил.
6. Хроматограф «Милихром А-02». Определение веществ с применением баз данных «ВЭЖХ-УФ» / Сост.: Г.И. Барам. — Новосибирск: Ин-т хромат. «Эконова», 2005 — 64 с.
7. В.М. Янчишин. Екстракційно-фотоелектроколориметричне визначення коніїну / В.М. Янчишин // Фарм. журнал. — 1974. — №6. — С. 76–78.
8. Binev R.Intoxication with poison hemlock (Conium maculatum L.) in calves / Binev R., Mitev J., Miteva T.// Trakia Journal of Sciences. — 2007. — Vol. 5, №3–4. — P. 40–50.
9. Clarke's isolation and identification of drugs / [second edition]. — London, The Pharmaceutical Press: 1986. — 1200 p.
10. Corsi G. Secretory structures and localization of alkaloids in Conium maculatum L. (Apiaceae) / Corsi Gabriella, Biasci David // Annals of Botany — 1998. — №81 — P. 157–162.

11. Ingestion of poison hemlock (Conium maculatum) / Frank B.S., Michelson W.B., Panter K.E., Gardner D.R. // West J Med. — 1995. — Vol.163, №3. — P. 573–574.
12. Forsyth C.S.,. Evaluation of developmental toxicity of coniine to rats and rabbits / Forsyth C.S., Frank A.A. //Teratology. — 1993. — Vol.48, №1. — P. 59–64.
13. Lopez T.A. Biochemistry of hemlock (Conium maculatum L.) alkaloids and their acute and chronic toxity in livestock / Lopez T.A., Cid M.S., Bianchini M.L. // Toxicon. — 1999. — Vol.37, №6. — P. 841–865.
14. Mitsutoshi Aoyagi. Studies on poison hemlock, Conium maculatum (Part II). Determaination of Coniine and γ — Coniceine / Mitsutoshi Aoyagi, Masaki Anetai // Rep. Hokkaido Inst. Pub. Health. — 2002. — Vol.52. — P. 93–95.
15. Vetter J. Poison hemlock (Conium maculatum L.) / Vetter J. // Food and Chemical Toxicology. — 2004. — Vol.42. — P. 1373–1382.

ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ КАЗАХСТАНА

Б.С. Турдалиева

Национальный центр проблем формирования здорового образа жизни, Алматы, Казахстан

ВВЕДЕНИЕ

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), несмотря на успехи в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации, остаются проблемой номер один в здравоохранении. Установлена определенная связь ХНИЗ с ростом урбанизации, ускорением темпа жизни, изменением производственных условий, экологическими сдвигами, образом жизни населения.

В стране осуществляется определенная система государственных мероприятий, направленных на охрану здоровья населения, однако уровни смертности, заболеваемости и первичной инвалидности от ХНИЗ остаются высокими.

Изучение популяционных аспектов распространения и контроля ХНИЗ, а также биологических факторов риска (ФР), таких как артериальная гипертония (АГ), избыточная масса тела (ИМТ), гиперхолестеринемия, приобретают большую актуальность с точки зрения оценки рисков.

Оценка рисков для популяционного здоровья является ключевым аспектом общественного здравоохранения. Она позволяет определить наиболее актуальные риски для здоровья общества, а также разработать соответствующие подходы и программы по их снижению и улучшению состояния здоровья населения в будущем. Оценка рисков основана на тезисе, что заболеваемость — это результат воздействия рисков на здоровье в течение длительного времени или на протяжении всей жизни [2, 3].

Оценка рисков указывает, насколько сильна зависимость воздействия и болезни, и насколько распространено воздействие. Необходимо отметить, что некоторые риски имеют мощное воздействие на организм отдельного человека, но они бывают настолько редки, что их воздействие на общественное здоровье является мини-

мальным. И наоборот, некоторые воздействия имеют скромное влияние, но настолько широко распространены, что их устранение может привести к большему медицинскому и социально-экономическому эффекту [1, 4].

Одним из наиболее распространенных критериев оценки рисков является популяционный атрибутивный риск. Популяционный атрибутивный риск — это пропорция заболеваний среди населения, возникшая в результате воздействия факторов риска образа жизни, которую можно устранить при снижении риска.

Целью исследования явилось оценка риска развития хронических неинфекционных заболеваний в зависимости от влияния биологических факторов риска образа жизни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено исследование популяционного атрибутивного риска развития основных классов хронических неинфекционных заболеваний. Для этого была изучена эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития среди городского населения в возрасте 15-64 лет в следующих городах Казахстана — Астане, Алматы, Семипалатинске и Шымкенте. Исследование проводилось в течение ряда лет дважды, в 2000 и 2003 году, база данных составила 5709 человек в возрасте 15-64 лет и 4809 человек в соответствующих годах.

Для определения уровня частот по различным переменным был применен метод исследования частот (в %) с изучением среднего и среднеквадратичного отклонения. Оценку риска проводили методом регрессионного анализа, позволяющим определить относительный риск развития хронической патологии в исследуемой популяции. На основании относительного риска определялся популяционный атрибутивный риск, а также прогноз риска по методу наименьших квадратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2000 году составила в среднем (20,28±0,6)%, в Семипалатинске распространенность ССЗ среди населения составила (17,58±0,98)%, в Шымкенте — (28,18±1,24)%, в Астане — (16,69±0,95)%, в Алматы — (18,47±1,06)%.

В среднем, распространенность хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) по городам составила 11,63 %. При сравнительном анализе наибольшая распространенность ХНЗЛ наблюдалась среди обследованных в Шымкенте и составила 18,38%. На втором месте по распространенности ХНЗЛ среди обследованных находился Семипалатинск, где данный показатель составил 12,19%. Уровень распространения ХНЗЛ среди обследованных Астаны был 9,29%. В Алматы распространенность ХНЗЛ среди респондентов составила 6%.

Анализ распространенности болезней органов пищеварения (БОП) среди обследованных Семипалатинска, Шымкента, Астаны и Алматы показал, что хронические болезни желудочно-кишечного тракта выявлены у (35,35±0,63)%. Уровень распространенности болезней органов пищеварения среди респондентов Астаны составил (38,9±1,31)%, Алматы — (38,47±1,38)%, Семипалатинска — (26,97±1,09)%, Шымкента — (23,4±1,01)%.

Результаты исследования показали, что распространенность болезней мочевыделительной системы (БМВС) в среднем составила (11,77±0,43)%, в Семипалатинске — (19,26±1,08)%, в Шымкенте — (13,74±0,91)%, в Астане — (7,49±0,67)% и в Алматы — (6,02±0,64)%.

В процессе исследования было выявлено, что в среднем (6,94±0,34)% страдают сахарным диабетом второго типа. Наибольшая распространенность сахарного диабета второго типа наблюдалась в Шымкенте (8,28±0,73)%, на втором месте по распространенности сахарного диабета среди опрошенных находятся Семипалатинск и Астана, где распространенность составила (7,35±0,69)% и (7,26±0,68)%, соответственно. В Алматы этот показатель составил (4,61±0,57).

Было проведено первое исследование распространенности биологических факторов риска, результаты которого представлены ниже.

Анализ распространенности АГ показал, что, в среднем, уровень распространенности данной патологии составил (12,77±0,44)%, в Шымкенте — (19,89±1,09)%, в Алматы — (13,54±0,95)% среди всей популяции, в Семипалатинске — (10,3±0,78)%, в Астане — (7,23± 0,66)%.

Изучение распространенности избыточной массы тела показало, что лишний вес по исследуемым городам в среднем имели 36,93% респондентов. В Семипалатинске распространенность ИМТ составила 38,09%, в Шымкенте составила 36,42%, в Астане более одной трети населения или 36,83% страдают ИМТ, а уровень распространенности ИМТ в Алматы составил 36,39%.

Распространенность гиперхолестеринемии составила в среднем 56,70%, в Астане — 49,89%, в Семипалатинске — 59,06%, в Шымкенте — 58,01%, Алматы — 51,87%.

В среднем 25,25% обследованного контингента, имеющих сердечно-сосудистые заболева-

ния, 11,98% обследованного контингента, имеющих хроническую патологию органов дыхания, 19,04% респондентов с хроническими заболеваниями органов пищеварения, 27,50% — с эндокринными нарушениями и 5,70% — с заболеваниями мочевыделительной системы приобрели их в результате воздействия факторов риска, связанных с образом жизни.

Исследованием установлено, что наибольшее влияние на формирование хронической патологии оказывают такие факторы риска как гиперхолестеринемия (27,74%), избыточная масса тела (23,27%), артериальная гипертония (14,31%).

Мы исследовали популяционный атрибутивный риск развития основных классов хронических неинфекционных заболеваний от воздействия биологических факторов риска, в частности артериальной гипертонии, избыточной массы тела и гиперхолестеринемии, и получили следующие результаты.

Популяционный атрибутивный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в связи с артериальной гипертонией составил 29,32%, в связи с ИМТ — 45,08%. Показатели относительного риска для этих факторов находятся в диапазоне «умеренно». Также большое воздействие на распространенность сердечно-сосудистых заболеваний оказывают гиперхолестеринемия (43,79%), показатели относительного риска которой находятся в диапазоне «слабо». Это означает, что наибольшее бремя ССЗ у населения изучаемых городов вызвано высокой распространенностью артериальной гипертонии, ИМТ и гиперхолестеринемии и могло бы быть устранено, если воздействия были бы прекращены.

Основными факторами риска развития сахарного диабета второго типа являются избыточная масса тела, популяционный атрибутивный риск которой составил 60,36%, и артериальная гипертония (20,36%, соответственно) при умеренной силе относительного риска. 34,02% риска развития сахарного диабета обусловлено гиперхолестеринемией.

На развитие хронических неспецифических заболеваний легких, а также хронических болезней органов пищеварения и органов мочевыделения изучаемые факторы риска оказывают определенное влияние, но оно достаточно слабое по сравнению с такими факторами риска как курение, употребление алкоголя в небезопасных количествах, низкая физическая активность. Это свидетельствует об избирательном сочетании определенных факторов риска и основных классов ХНИЗ. В тоже время, присутствие дополнительных факторов риска усиливает воздействие основных рисков, усугубляя картину заболеваемости.

После внедрения профилактических вмешательств повторно проведено изучение распространенности факторов риска, которое показало определенное снижение распространенности изучаемых факторов риска. Снижение распространенности факторов риска отразилось на показателях популяционного атрибутивного риска.

Так, снижение уровня распространенности избыточной массы тела в среднем по регионам повлияло на снижение популяционного атрибутивного риска развития основных классов ХНИЗ. В частности, анализ показал снижение популяционного риска развития ССЗ на 4,49, ХНЗЛ — на 0,44, БМВС — на 0,24, БОП — на 0,75 и СД — на 4,43. Чем сильнее связь между избыточной массой тела и той или иной хронической патологией, тем резче наблюдается динамика уровней популяционного риска.

Анализ прогноза популяционного риска развития основных классов ХНИЗ в зависимости от темпов снижения распространенности ИМТ, высчитанные путем регрессионного анализа показали, что прогностические значения популяционного риска развития ССЗ в 2009 году составили бы 43,0, ХНЗЛ — 5,0, БМВС — 2,2, СД — 54,0, БОП — 8,5. Статистическая достоверность трендов R^2 равна 1, что соответствует высокой достоверности.

Снижение распространенности гиперхолестеринемии с 56,70% в 2000 году до 53,67% в 2003 году повлияло на изменение популяционного риска развития ХНИЗ в сторону уменьшения. В частности, популяционный риск развития ССЗ за исследуемый период снизился на 2,34 и составил в 2003г. 41,45, популяционный риск СД снизился, соответственно, на 1,82 и составил 32,20 в 2003г., БОП — на 1,16 (20,15 в 2003 г., соответственно), ХНЗЛ — на 1,79 (31,77), БМВС — на 0,85 (15,03).

Прогностические значения популяционного риска в 2009 году при сохранении темпов распространенности факторов риска при исключении неучтенных переменных составили бы для ССЗ — 36,8, для БМВС — 13,4, для ХНЗЛ — 28,2, для СД — 28,6, для БОП — 18,2.

Таким образом, приведенные данные наглядно доказывают, что факторы риска образа жизни ответственны за состояние здоровья населения. В формировании хронической патологии особенное значение приобретают такие биологические факторы риска как артериальная гипертония, с одной стороны являющаяся заболеванием, с другой — выступающая фактором риска раз-

вития других хронических неинфекционных заболеваний; избыточная масса тела и гиперхолестеринемия, безопасные, на первый взгляд, явления, могущие стать причиной таких заболеваний, как атеросклероз, стенокардия, диабет, желчекаменная болезнь и др. Изучение их распространенности и создание системы постоянного мониторинга позволили бы оказывать эффективную помощь пациентам, входящим в группу риска развития хронических неинфекционных заболеваний и их осложнений. Определенный временной промежуток между приобретением фактора риска и возникновением хронического заболевания позволил бы медицинскому работнику использовать немедикаментозные, а значит, менее затратные, эффективные методы коррекции отклонений (диета, физические упражнения и др.). В целом, система здравоохранения должна рассматривать профилактику как «инвестиции в здоровье», выгодные для социального, экономического развития страны и как ключевой фактор повышения эффективности всей системы.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность ССЗ среди городского населения в возрасте 15-64 лет составила в среднем (20,28±0,6)%, ХНЗЛ — 11,63%, БОП—(35,35±0,63)%,БМВС—(11,77±0,43)%, СД — (6,94±0,34)%.
2. Распространенность артериальной гипертонии составила (12,77±0,44)%, ИМТ — 36,93%, гиперхолестеринемии — 56,70%.
3. Наибольшее влияние на формирование хронической патологии оказывают биологические риски, такие как гиперхолестеринемия, ИМТ, артериальная гипертония.
4. Популяционный атрибутивный риск является эффективным методом оценки риска, наиболее чувствительным к изменениям в краткосрочный период.
5. Профилактические вмешательства приводят к снижению распространенности биологических факторов риска, популяционного атрибутивного риска и, в дальнейшем, уменьшению доли заболеваний, обусловленных образом жизни населения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Hertz-Ricciotto I. Epidemiology and quantitative risk assessment: A bridge from science to policy. American Journal of Public Health, 1995; 85; pp. 484–491.
2. Samet JM, Burke TA. Epidemiology and risk assessment. In: Brownson RC and Petitti DB, Applied Epidemiology: Theory to Practice. New York: Oxford University Press, 1998, pp. 137–175.
3. U.S.Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogenic risk assessment. Federak Register 1986; 51: pp.33992–34003.
4. World Health Organization: Assessment and management of Environmental Health Hazards. Vol 89.6. Geneva: WHO/PEP, 1989; pp. 17–19.

УДК: 615.35.015: 577.15:615.243:615.272

МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ МАЗІ, ЯКА МІСТИТЬ ОЛІЮ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ

Д.В. Семенів, Г.В. Бєлік, Я.О. Бутко

Мембранопротекторну активність мазі, яка містить олію аронії чорноплідної вивчали на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів у щурів з лінійними різаними ранами. У ході експерименту встановлено, що препарат виявляє мембраностабілізуючу дію і за експериментальними даними перевершує референс-препарат — обліпихову олію.

Результати, отримані в ході експерименту є перспективними для подальшого вивчення мазі з олією аронії чорноплідної з метою застосування її в лікуванні ранового процесу.

УДК: 615.35.015: 577.15:615.243:615.272

МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА МАЗИ, КОТОРАЯ СОДЕРЖИТ МАСЛО АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ

Д.В. Семенив, Г.В. Белик, Я.А. Бутко

Мембранопротекторную активность мази с маслом аронии черноплодной изучали на модели спонтанного гемолиза эритроцитов у крыс с линейными резаными ранами. В ходе эксперимента установлено, что исследуемый препарат обладает мембраностабилизирующим действием и по экспериментальным данным превосходит референс-препарат — облепиховое масло.

Результаты, полученные в ходе эксперимента являются перспективными для дальнейшего изучения мази с маслом аронии черноплодной с целью применения ее в лечении раневого процесса.

UDC: 615.35.015: 577.15:615.243:615.272

THE MEMBRANE STABILISING PROPERTIES OF OINTMENT, CONTAINING ARONIA MELANOCARPA OIL

D.V. Semeniv, G.V. Belik, Y.A. Butko

The membrane stabilizing activity of ointment, containing Aronia melanocarpa oil was studied in model of spontaneous erythrocytes hemolysis in rats with line cut wounds. It was learnt that drug under study has membrane stabilizing effect that is stronger than the same effect of reference drug (Hippophaae oil).

The obtained results prove that further investigation of ointment containing Aronia melanocarpa oil as a drug for treatment wounds is useful.

УДК 615.015:615.454.122:615.262.1:615.33: 615.211

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ НОВОЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ З АМІКАЦИНОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН

Я.О. Бутко, С.М. Дроговоз, І.Л. Дикий

Обґрунтовано склад та проведено скринінгові дослідження нової комбінованої мазі з амікацином для лікування гнійно-запальної фази ранового процесу. В ході експерименту визначена оптимальна композиція та обрана ефективна концентрація компонентів у складі мазі. За результатами вивчення протизапальної активності більш виражену дії виявили зразки мазей № 3, № 4, № 7, які містили німесулід в дозі 1,0 г. В ході вивчення антимікробної дії виявлено, що зразки мазей № 2, № 4, № 6 та № 7, які містять амікацин з бензалконієм хлориду, мають більш виражену синергічну взаємодію, а концентрація амікацину не впливає на мікробоцидну дію. Отже, згідно аналізу отриманих результатів, нами була рекомендована мазь зразка № 7, яка містить: 0,5 г амікацину, 0,5 г бензалконія хлорида, 1,0 г німесуліду, 4,0 г лідокаїну, гідрофільну основу до 100 г та стала об'єктом подальшого фармакологічного вивчення.

УДК 615.015:615.454.122:615.262.1:615.33: 615.211

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА НОВОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ С АМИКАЦИНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН

Я.А. Бутко, С.М. Дроговоз, И.Л. Дикий

Обоснован состав и проведены скрининговые исследования новой комбинированной мази с амикацином для лечения гнойно-воспалительной фазы раневого процесса. В ходе эксперимента определена оптимальная композиция и выбрана эффективная концентрация компонентов мази. По результатам изучения противовоспалительной активности более выраженное действие оказали образцы мази № 3, № 4, № 7, которые в своем составе содержали нимесулид в дозе 1,0 г. В ходе изучения антимикробного действия определено, что образцы мазей № 2, № 4, № 6 и № 7, которые содержат амикацин и бензалкония хлорид, имеют более выраженное синергическое взаимодействие, а концентрация амикацина не влияет на микробоцидное действие. Проведя анализ полученных результатов, нами была рекомендована мазь образца № 7, которая содержит: 0,5 г амикацина, 0,5 г бензалкония хлорида, 1,0 г нимесулида, 4,0 г лидокаина, гидрофильную основу до 100 г и стала объектом дальнейшего фармакологического изучения.

UDC 615.015:615.454.122:615.262.1:615.33: 615.211

SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION OF NEW COMPLEX OINTMENT WITH AMICACINE FOR TREATING WOUNDS

Y.A. Butko, S.M. Drogovoz, I.L. Dikiy

The composition has been substantiated and the comparative investigation of new complex amicacine ointment for treating rotting-inflammatory phases of the wound process has been carried out. In the course of the experiment the optimal composition and the effective components concentration in the ointment composition were defined. According to the results of anti-inflammatory activity studying the ointment samples № 3, № 4 and № 7 show more expressive action with nimesulid component in dose 1,0 g. In the course of the antibacterial action studying it has been revealed that ointment samples № 2, № 4, № 6 and № 7 with amicacine and benzalkonium chloride have more expressive synergetic action and amicacine concentration doesn't influence antibacterial action. According to the obtained results the ointment sample № 7 containing amicacine 0,5 g, benzalkonium chloride 0,5 g, nimesulide 1,0 g, lidocaine 4,0 g and water-basis up to 100 g has been recommended. It became the object of future study.

УДК: 577.127.4:616.36 — 002

ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ, ОТРИМАНОГО З ГИЧКИ БУРЯКА ЗВИЧАЙНОГО

Л.М. Вороніна, К. В. Стрельченко, І.В. Сенюк,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

В роботі досліджено вплив екстракту, отриманого з гички Буряка звичайного на розмір карагенінового набряку у щурів та деякі показники антиоксидантно-прооксидантного статусу печінки тварин за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту. Отримані дані свідчать, що досліджуваний екстракт володіє високою антиексудативною активністю, яка є найбільш вираженою у дозі 100 мг/кг. Встановлено також, що екстракт має виражені антиоксидантні властивості, що виражається у його спроможності блокувати процеси ПОЛ та нормалізувати стан антиоксидантної системи захисту у печінці щурів.

УДК: 577.127.4:616.36 — 002

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ БОТВЫ СВЕКЛЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

Л.Н. Воронина, Е. В. Стрельченко, И.В. Сенюк
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

В работе изучено влияние экстракта, полученного из ботвы Свеклы обыкновенной на величину карагенинового отека у крыс и некоторые показатели антиоксидантно-прооксидантного статуса печени крыс в условиях острого тетрахлорметанового гепатита. Полученные данные свидетельствуют о наличии у исследуемого экстракта высокой антиэксудативной активности, которая максимально выражена в дозе 100 мг/кг. Показано также, что экстракт имеет выраженные антиоксидантные свойства, проявляющиеся в его способности блокировать процессы ПОЛ и нормализовать состояние антиоксидантной системы защиты в печени крыс.

UDC: 577.127.4:616.36 — 002

INVESTIGATION OF ANTIINFLAMMATORY AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF EXTRACT OBTAINED FROM TOPS OF BETA VULGARIS

L.N. Voronina, K.V. Strelchenko, I.V. Senyuk,
National university of pharmacy, Kharkiv

The influence of extract obtained from tops of *Beta Vulgaris* on degree of karagenine edema in rats and antioxidative-prooxidative status of rat's liver under acute tetrachlormetan hepatitis was investigated. It was detected that investigated extract has strong antiexudative activity and has maximal effect in dose 100 mg/kg. It was shown that extract also has strong antioxidant activity which is expressed in capacity to block lipid peroxidation process and improve antioxidative defense system in rats liver.

УДК: 577.127.4:616.36 — 002

ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУБСТАНЦІЇ ТА ТАБЛЕТОК З РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ

Е.А. Гараєв, Л.М. Малоштан, О.М. Шаталова

Проведені дослідження по вивченню гепатопротекторних, антиоксидантних та мембраностабілізуючих властивостей густого екстракту з насіння розторопші плямистої та таблеток на основі цього екстракту. Встановлена виражена ефективність засобів, що вивчаються, на моделі викликаного тетрахлорметаном експериментального токсичного гепатиту у щурів. Густий екстракт з насіння розторопші плямистої та таблетки на його основі проявляють протиокислювальну та мембраностабілізуючу дію. Наведені результати свідчать про перспективність використання густого екстракту з насіння розторопші плямистої та таблеток на його основі у якості засобу з антиоксидантними властивостями при комплексному лікуванні токсичного гепатиту та інших патологічних станів, які супроводжуються ініціацією вільнорадикального окислення ліпідів.

УДК: 577.127.4:616.36 — 002

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ И ТАБЛЕТОК ИЗ РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ

Э.А. Гараев, Л.Н. Малоштан, О.М. Шаталова

Проведены исследования по изучению гепатопротекторных, антиоксидантных и мембраностабилизирующих свойств густого екстракта из семян расторопши пятнистой и таблеток на его основе. Установлена выраженная эффективность исследуемых средств на модели экспериментального токсического тетрахлорметанового гепатита у крыс. Густой экстракт из семян расторопши и таблетки на его основе проявляют антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие. Приведенные результаты свидетельствуют о перспективности использования густого экстракта из семян расторопши пятнистой и таблеток на его основе в качестве антиоксидантных средств при комплексном лечении токсического гепатита и других патологических состояний, которые сопровождаются инициацией свободнорадикального окисления липидов.

УДК: 616.65-002:615.256.4

ВИВЧЕННЯ ДІЇ АМІНОЦУКРУ ГЛЮКОЗАМІНА ГІДРОХЛОРИДУ НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СКИПИДАРНОГО ПРОСТАТИТУ

Г.В. Зайченко, Л.В.Яковлєва, С.А.Гращенкова, І.Г. Бутенко, Є.О.Солдатова, О.В. Андріяненков

З метою розширення арсеналу лікарських засобів для лікування хронічних простатитів було проведене вивчення простатопротекторної активності аміноцукру глюкозаміну гідрохлориду (ГА) в дозах 50 мг/кг та 90 мг/кг на моделі простатиту, викликаного у щурів ректальним введенням скипидару. Встановлено, що внутрішньошлункове введення ГА приводило до зменшення загальної запальної реакції, що супроводжувалося зниженням швидкості зсідання еритроцитів та рівня лейкоцитів в периферійній крові.

Простатопротекторна активність ГА виявлялась у відновленні фізіологічної активності передміхурової залози, пригніченні процесів ПОЛ, підвищенні активності антиоксидантної системи, нормалізації функціональних показників сперматозоїдів. Терапевтична дія ГА в дозі 90 мг/кг відповідала дії препарату порівняння — олії насіння гарбуза в дозі 60 мг/кг.

УДК: 616.65-002:615.256.4

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ АМИНОСАХАРА ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СКИПИДАРНОГО ПРОСТАТИТА

А.В. Зайченко, Л.В.Яковлева, С.А.Гращенкова, И.Г. Бутенко, Е.О.Солдатова, А.В. Андрияненков

С целью расширения арсенала лекарственных средств, применяемых для лечения хронических простатитов была изучена простатопротекторная активность аминосахара глюкозамина гидрохлорида (ГА) в дозах 50 мг/кг и 90 мг/кг на модели простатита, вызванного у крыс ректальным введением скипидара. Показано, что внутрижелудочное введение ГА приводит к уменьшению общей воспалительной реакции, что сопровождалось снижением скорости оседания эритроцитов и уровня лейкоцитов в периферической крови. Простатопротекторная активность ГА проявлялась в возобновлении физиологической активности предстательной железы, угнетении процессов ПОЛ, повышении активности антиоксидантной системы, нормализации функциональных показателей сперматозоидов. Терапевтическое действие ГА в дозе 90 мг/кг соответствовало действию препарата сравнения — масла семян тыквы в дозе 60 мг/кг.

УДК: 615. 35. 015: 577. 15: 615. 243: 615. 272

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАКОКОРЕКТОРІВ УРАЖЕННЯ ШЛУНКА ЛІКАМИ

Алі Х. Дарвіш, Сейфеддін М. Сейфеддін, Т.О. Куценко, К.Г. Щокіна
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Проведене порівняльне вивчення ефективності різних препаратів з противиразковою дією в умовах індометацин-індукованої НПЗЗ-гастропатії. Встановлено, що препарати, які досліджувались, здатні пригнічувати розвиток звиразкування, але різною мірою, що може бути пояснене особливостями їх фармакологічних властивостей. Максимальну здатність корегувати гастротоксичність індометацину виявили препарати з вираженими антиоксидантними властивостями, а також ті, що комплексно впливають на патогенез виразкоутворення. Доведено, що з порівняних фармакокоректорів СОД, мексидол, а потім вісмуту субцитрат та корвітин є препаратами вибору для корекції ускладнень (ульцерогенної дії) терапії НПЗЗ, зокрема, індометацином. Використання інших препаратів з цією метою є доцільним тільки у разі підбору оптимальних умов їх застосування, що є перспективою наших подальших досліджень.

УДК: 615. 35. 015: 577. 15: 615. 243: 615. 272

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОКОРРЕКТОРОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДКА

Али Х. Дарвиш, Сейфеддин М. Сейфеддин, Т.А. Куценко, Е.Г. Щекина
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Проведено сравнительное изучение эффективности различных препаратов с противоязвенным действием в условиях индометацин-индуцированной НПВС-гастропатии. Установлено, что исследуемые препараты в разной степени способны угнетать развитие изъязвлений, что может быть обусловлено особенностями их фармакологических свойств. Максимальную способность корректировать гастротоксичность индометацина проявили препараты с выраженными антиоксидантними свойствами, а также комплексно воздействующие на патогенез язвообразования. Доказано, что из сравниваемых фармакокорректоров СОД, мексидол, а затем висмута субцитрат и корвитин являются препаратами выбора для коррекции осложнений (ульцерогенного действия) терапии НПВС, в частности, индометацином. Использование других препаратов с этой целью целесообразно только в случае подбора оптимальных условий их применения, что является перспективой наших дальнейших исследований.

UDC: 615. 35. 015: 577. 15: 615. 243: 615. 272

THE COMPARISON OF PHARMACOCORRECTORS EFFECTIVENESS IN DRUG-INDUCED GASTRIC DAMAGE

Ali Kh. Darvish, Sayfeddin M. Sayfeddin, T.A. Kutsenko, Ye.G. Schokina
National University of pharmacy, Kharkiv

The comparative study of effectiveness of different drugs with antiulcer effect in indomethacin-induced NSAID-gastropathy was carried out. It was learnt that drugs under study have different antiulcer effect. This fact may be explained by the peculiarities of their pharmacological properties. Drugs with antioxidant effect and affecting the ulceration in different ways (complex antiulcer effect) have maximal ability to correct gastrotoxic effect of indomethacin. It was proved that (among comparing drugs) SOD, mexidol and further bismuth subcitrate and korvitin are the drugs of choice for correction of gastrotoxicity (ulcerogenic effects) of indomethacin therapy and other NSAIDs. The usage of other drugs that were under study is possible only in case of defining the optimal rules of their administration. This is the perspective of our future experiments.

УДК. 65.276.015

РОЛЬ ТА МІСЦЕ ЦИТОКІНІВ І ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ РЕАКЦІЙ

К.Г. Щокіна, Є.М. Коваленко
Національний фармацевтичний університет, кафедра фармакології

Запалення є основою більшості патологічних процесів. Однією з груп модуляторів запалення являються цитокіни. Вони є посередниками міжклітинних взаємодій, регулюють кровотворення, імунну відповідь у різних тканинах, беруть участь у ангіогенезі, апоптозі, хемотаксисі, ембріогенезі та являють собою ключовий елемент імунної системи у розвитку запалення.

Провідне місце серед прозапальних цитокінів належить інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), який сприяє активації клітин в осередку запалення, посилює продукцію простагландинів, синтез колагену та фібролектину, стимулює фагоцитоз, генерацію супероксид-радикалів, викликає дегрануляцію тучних клітин. Все це сприяє розвитку ексудативної та проліферативної складових запальної реакції. Таким чином, інтерлейкінові препарати є багатофакторними регуляторами процесів запалення та регенерації на всіх стадіях як замісного, так і індуктивного типу дії.

УДК. 65.276.015

РОЛЬ И МЕСТО ЦИТОКИНОВ И ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Е.Г. Щекина, Е.Н. Коваленко
Национальный фармацевтический университет, кафедра фармакологии

Воспаление является основой большинства патологических процессов. Одной из групп модуляторов воспаления являются цитокины. Они являются посредниками межклеточных взаимодействий, регулируют кроветворение, иммунный ответ, клеточный цикл в различных тканях, участвуют в ангиогенезе, апоптозе, хемотаксисе, эмбриогенезе и представляют собой ключевой элемент иммунной системы в развитии воспаления.

Ведущее место среди провоспалительных цитокинов принадлежит интерлейкину-1 (ИЛ-1), который способствует активации клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию простагландинов, синтез коллагена и фибронектина, стимулирует фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывает дегрануляцию тучных клеток. Все это способствует развитию экссудативной и пролиферативной составляющих воспалительной реакции. Таким образом, интерлейкиновые препараты являются многофакторными регуляторами процессов воспаления и регенерации на всех стадиях как заместительного, так и индуктивного типа действия.

UDC. 65.276.015

THE ROLE AND FUNCTION OF CYTOKINS AND INTERLEUKIN-1 IN INFLAMMATORY REACTIONS

Ye.G. Schokina, Ye.N. Kovalenko
National University of pharmacy, pharmacology department

Inflammation is a base of many pathologic processes. Cytokines are one of the group of inflammatory modulators. They are the intermediants of cellular interactions. They regulate hemopoesis, immune response, cell cycle in different tissues, take part in angiogenesis, apoptosis, chemotaxis, embriogenesis. They are also the main element of immune system in development of inflammatory processes.

Interleukin-1 plays the major role among other proinflammatory cytokines. It activates cells in inflammatory focus, stimulates synthesis of prostaglandins, collagen, fibronectine, stimulates phagocytosis, generation of superoxide-anion radicals, causes degranulation of most cells. All of this assists the development of exudative and proliferative parts of inflammation. Thus, interleukin-containing drugs or drugs affecting interleukins (both with substitutive or inductive functions) are polyvalent regulators of inflammatory reactions and processes of regeneration on differentnt stages.

УДК: 615.07:658.562:661.12

ПРОЦЕДУРА ОЦІНЮВАННЯ ПРИДАТНОСТІ НА ПРИКЛАДІ ВАЛІДАЦІЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ГЛЮКОЗИ ГЛЮКООКСИДАЗНИМ МЕТОДОМ ЗА ДОПОМОГОЮ АНАЛІЗАТОРА-ФОТОМЕТРА БІОХІМІЧНОГО «BPC BioSED»

В.Є. Доброва, О.В. Должикова
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

В даній роботі розглянуто процедуру валідації біоаналітичної методики визначення глюкози за допомогою біохімічного аналізатора. Проведена атестація цієї методики у Проблемній лабораторії морфофункціональних досліджень Національного фармацевтичного університету. Розглянуто тести, які використовувалися при цьому, та надано результати експериментальних оцінок. Доведено, що методика визначення глюкози у біопробах за допомогою аналізатора-фотометра біохімічного «BPC BioSED» відповідає регламентованим характеристикам і критеріям, а виміряні за її допомогою параметри відповідають належним.

УДК: 615.07:658.562:661.12

ПРОЦЕДУРА ОЦЕНИВАНИЯ ПРИГОДНОСТИ НА ПРИМЕРЕ ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ ГЛЮКООКСИДАЗНЫМ МЕТОДОМ С ПОМОЩЬЮ АНАЛИЗАТОРА-ФОТОМЕТРА БИОХИМИЧЕСКОГО «BPC BioSED»

В.Е. Доброва, Е.В. Должикова
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

В данной работе рассмотрена процедура валидации биоаналитической методики определения глюкозы с помощью биохимического анализатора. Проведена аттестация данной методики в Проблемной лаборатории морфофункциональных исследований Национального фармацевтического университета. Рассмотрены тесты, применяемые при этом, и приведены результаты экспериментальных оценок. Доказано, что методика определения глюкозы в биопробах с помощью анализатора-фотометра биохимического «BPC BioSED» соответствует регламентированным характеристикам и критериям, а измеренные с помощью нее параметры соответствуют должным.

UDC: 615.07:658.562:661.12

VALIDATION PROCEDURE OF GLUCOSE MEASUREMENT IN BIOLOGICAL LIQUID TEST BY GLUCOSEOXIDAS METHOD WITH BIOCHEMICAL PHOTOMETER «BPC BIOSED»

V. Dobrova, O. Dolzhikova
National university of pharmacy, Kharkov

The validation procedures of glucose measurement bioanalytical method with biochemical photometer are considered. At Problem laboratory of morphofunctional research of National

University of pharmacy the attestation of this method has been done. Used tests and research results are present. It is shown that glucose measurement in biological liquid test by glucoseoxidas method with «BPC BioSED» biochemical photometer is good and meets regalement characteristics.

УДК 573.574:577.115.7

СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ДОРОСЛИХ СИРІЙСЬКИХ ХОМ'ЯЧКІВ ПРИ ГІПЕРКАЛОРІЙНОМУ ХАРЧУВАННІ

А.Л. Загайко, Л.М. Вороніна, К.В. Стрельченко

Кафедра біохімії Національного фармацевтичного університету, м. Харків

Досліджені статеві відмінності змін деяких показників обміну ліпідів сирійських хом'ячків з метаболічним синдромом. Встановлено, що збагачена фруктозою та жирами дієта викликає у хом'ячків розвиток метаболічного синдрому незалежно від віку та статі. При експериментальному метаболічному синдромі у хом'ячків спостерігається гіперліпідемія та гіпертригліцеридемія, активація вільнорадикального окиснення та зменшення вмісту антиоксидантів. Атерогенна дисліпідемія при метаболічному синдромі проявляється у самців збільшенням вмісту ЛНЩ+ЛДНЩ, а у самиць — зменшенням рівня ЛВЩ. Активація вільнорадикального окиснення при метаболічному синдромі більш істотна у самців, ніж у самиць. З віком здатність тварин до розвитку метаболічного синдрому збільшується, причому більш істотно — у самиць.

УДК 573.574:577.115.7

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ СИРИЙСКИХ ХОМЯЧКОВ ПРИ ГИПЕРКАЛОРИЙНОМ ПИТАНИИ

А.Л. Загайко, Л.М. Воронина, Е.В. Стрельченко

Кафедра биохимии Национального фармацевтического университета, г. Харьков

Исследованны половые различия изменений некоторых показателей обмена липидов сирийских хомячков с метаболическим синдромом. Установлено, что обогащенная фруктозой и жирами диета вызывает у хомячков развитие метаболического синдрома независимо от возраста и пола. При экспериментальном метаболическом синдроме у хомячков наблюдается гиперлипидемия и гипертриглицеридемия, активация свободнорадикального окисления и уменьшение содержания антиоксидантов. Атерогенная дислипидемия при метаболическом синдроме проявляется у самцов увеличением содержания ЛНП+ЛОНП, а у самок — уменьшением уровня ЛВП. Активация свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме более существенно у самцов, чем у самок. С возрастом способность животных к развитию метаболического синдрома увеличивается, причем более существенным образом — у самок.

UDC 573.574:577.115.7

THE SEXUAL DIFFERENCES OF CHANGES IN SOME LIPID METABOLISM PARAMETER IN SYRIAN HAMSTER WITH EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME UNDER HYPERCALORIC DIET

A.L. Zagayko, L.N. Voronina, K.V. Strelchenko

The sexual differences of some lipid metabolism parameter changes in Syrian hamster with a metabolic syndrome were investigated. Fixed, that fructose and fat-enriched diet lead to a metabolic syndrome development irrespective of age and sex. At an experimental metabolic syndrome in hamster the hyperlipidemia and hypertriglycerydemia, activation of free-radical oxidation and decrease of the content of antioxidants are observed. Atherogenous dislipidemia at a metabolic syndrome shows in male hamster by increasing of the content LDL+VLDL, and in female hamster — by decreasing of HDL level. The activation of free-radical oxidation at a metabolic syndrome in hamster is more essential at males, than at females. With age the predilection animal to development of a metabolic syndrome is enlarged, and more significally on females.

УДК 616.379-008.64:613.2:616.132.2-004.6-084

ВПЛИВ АДАПТОВАНОЇ СЕРЕДЗЕМНОМОРСЬКОЇ ДІЄТИ НА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА АТЕРОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Н.С. Красова, М.Ю. Горшунська, Ю.І. Караченцев, Е. Йенсен, О.І. Гладких, В.В. Полторак

Обстежено 25 хворих на цукровий діабет 2 типу, суб- та декомпенсованих за глікемією та ліпідним профілем, інсулінорезистентних, з надмірною масою тіла або ожирінням, з метаболічним синдромом відповідно до критеріїв NCEP ATP III, середнього віку. За умов відсутності впливу на глюкозну компенсацію доведено виразний комплексний антизапальний та антиатероґенний вплив 3-місячного застосування адаптованої середземноморської дієти на тлі базової цукрознижуючої терапії. Так, рівень антизапального біомаркеру адипонектину було підвищено (P = 0,018), а прозапального фактору некрозу пухлин-α, феритину та адґезивних молекул — знижено (P = 0,004, P = 0,005, P = 0,007). Не визначено достовірної різниці для С-реактивного білку, базальної глікемії, фруктозаміну та параметрів інсулінорезистентності до та після дієтотерапії, однак рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності, активність параоксонази та відновлений глутатіон еритроцитів були підвищені (P = 0,001, P = 0,03, P = 0,004). Отримані результати обґрунтовують перспективність використання адаптованої середземноморської дієти в якості ефективного доповнюючого засобу в межах агресивної фармакотерапії серцево-судинних ускладнень цукрового діабету 2 типу на тлі метаболічного синдрому.

УДК 616.379-008.64:613.2:616.132.2-004.6-084

ВЛИЯНИЕ АДАПТИРОВАННОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ДИЕТЫ НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И АТЕРОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Н.С. Красова, М.Ю. Горшунская, Ю.И. Караченцев, Э. Енсен, А.И. Гладких, В.В. Полторак

Обследовано 25 больных сахарным диабетом 2 типа, суб- и декомпенсированных по гликемическому и липидному профилю, инсулинорезистентных, с избыточной массой тела или ожирением, с метаболическим синдромом согласно критериям NCEP ATP III, среднего возраста. При отсутствии влияния на глюкозную компенсацию показан комплексный антивоспалительный и антиатерогенный эффект 3-месячного применения адаптированной средиземноморской диеты в условиях базовой сахароснижающей терапии. Так, уровень противоспалительного биомаркера адипонектина был повышен (P = 0,018), а провоспалительного фактора некроза опухолей-α, ферритина и адгезивных молекул — снижен (P = 0,004, P = 0,005, P = 0,007). Не обнаружено достоверной разницы для С-реактивного белка, базальной гликемии, фруктозамина и параметров инсулинорезистентности до и после диетотерапии, однако уровни холестерина липопротеинов высокой плотности, активность параоксоназы и восстановленный глутатион эритроцитов были повышены (P = 0,001, P = 0,03, P = 0,004). Полученные результаты обосновывают перспективность использования адаптированной средиземноморской диеты в качестве эффективного дополняющего средства в рамках агрессивной фармакотерапии сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа на фоне метаболического синдрома.

УДК 616.379-008.64:613.2:616.132.2-004.6-084

EFFECT OF THE MEDITERRANEAN-STYLE DIET ON INFLAMMATION AND ATHEROGENESIS MARKERS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

N. Krasova, M. Gorshunska, Y. Karachentsev, E. Jansen, A. Gladkih, V. Poltorak

25 middle-age patients with Type 2 diabetes mellitus, dysglicaemia, dyslipidaemia, overweight or with obesity were observed. Metabolic syndrome was diagnosed using the NCEP ATP III criteria. Consumption of the Mediterranean-style diet within 3 months by Type 2 diabetic patients induced geterogenous anti-inflammatory and antiatherogenic effects against the background of stable glycaemic state and standard glucose-lowering therapy. The anti-inflammatory biomarker adiponectin was increased after the diet (p = 0.018) whereas pro-inflammatory tumor necrosis factor-α, serum ferritin and adhesive molecule levels were diminished (p = 0.004, p = 0.005, p = 0.007). There were no significant differences in C-reactive protein, fasting glycaemia, fructosamine and insulin resistance pa-

rameters before and after the diet. But HDL-cholesterol, paraoxonase activity and erythrocyte reduced glutathione levels were enhanced after diet ($p = 0.001$, $p = 0.03$, $p = 0.004$). These findings may implicate a potential use of Mediterranean-style diet as effective non-pharmacological mean for aggressive intervention against diabetes-associated cardiovascular risk factors.

УДК 54.062:543.544:547.944/.0945:582.893.6:615.918

ВИЗНАЧЕННЯ КОНІЇНУ В РОСЛИННІЙ СИРОВИНІ ТА БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ (ВЕРХ)

Ю.Ю. Малиновський, В.С. Бондар

Проведені дослідження алкалоїду коніїну з метою розробки сучасного інструментального методу для кількісного визначення коніїну як в рослинній сировині, так і в біологічному матеріалі. Встановлено, що чутливість методу складає 1 мкг/мл. Концентрація коніїну в рослинній сировині становить 0,52%. За допомогою методу ВЕРХ вивчено розподіл коніїну в органах отруєних тварин. Встановлено, що для хіміко-токсикологічного дослідження при отруєннях коніїном варто брати шлунок зі вмістом, кров та нирки. На підставі отриманих даних запропонована схема хіміко-токсикологічного аналізу на коніїн.

УДК 54.062:543.544:547.944/.0945:582.893.6:615.918

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНИИНА В РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ И БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ (ВЭЖХ)

Ю.Ю. Малиновский, В.С. Бондарь

Проведены исследования алкалоида кониина с целью разработки современного инструментального метода для количественного определения кониина как в растительном сырье, так и в биологическом материале. Установлено, что чувствительность метода составляет 1 мкг/мл. Концентрация кониина в растительном сырье составляет 0,52%. С помощью метода ВЭЖХ изучено распределение кониина в органах отравленных животных. Установлено, что для химико-токсикологического исследования при отравлениях кониином следует брать желудок, кровь и почки. На основании полученных данных предложена схема химико-токсикологического анализа на кониин.

UDC 54.062:543.544:547.944/.0945:582.893.6:615.918

DETERMINATION OF CONIINE IN VEGETABLE RAW MATERIAL AND BIOLOGICAL MATERIAL BY THE METHOD OF HIGH-PRESSURE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC)

Y.Y. Malinovsky, V.S. Bondar

Researches of alkaloid coniine with the purpose of development of modern instrumental method for quantitative determination of coniine both in vegetable raw material and in biological material were conducted. It was set that the sensitivity of method amounted 1 µg/ml. Concentration of coniine in vegetable raw material came up to 0,52%. By the HPLC method, distribution of coniine in the organs of poisoned animals was studied. It was set that for chemico-toxicological research at poisonings of coniine it was necessary to take stomach, blood and buds. On the basis of obtained data the scheme of chemico-toxicological analysis on coniine was offered.

УДК: 615.614:4/1

ЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ У ФОРМУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ МІСЬКОГО НАСЕЛЕННЯ КАЗАХСТАНУ

Б.С. Турдалієва

Національний центр проблем формування здорового способу життя, Алмати, Казахстан

Хронічні неінфекційні захворювання є провідною проблемою сучасної системи охорони здоров'я і визначають структуру соціально-економічних втрат суспільства. Сучасна

діагностика та лікування хронічних неінфекційних захворювань недостатні для ефективної боротьби з ними. Дана проблема потребує комплексного підходу, який має однаково важливе значення щодо використання клінічних і популяційних досліджень, застосування ефективного лікування та профілактики захворювань. Одним із результативних шляхів зниження високої захворюваності є зміна способу життя населення і корекція факторів ризику.

УДК: 615.614:4/1

ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ КАЗАХСТАНА

Б.С. Турдалиева
Национальный центр проблем формирования здорового образа жизни,
Алматы, Казахстан

Хронические неинфекционные заболевания являются ведущей проблемой современного здравоохранения, определяя структуру социально экономических потерь общества. Своевременная диагностика и лечение хронических неинфекционных заболеваний представляется недостаточными для эффективной борьбы с данными заболеваниями. Эта проблема требует комплексного подхода, подразумевающего, что одинаково важное значение имеет использование данных клинических и популяционных исследований, сочетание эффективного лечения и профилактики заболеваний. Одним из результативных путей снижения высокой заболеваемости является изменение образа жизни населения и коррекция факторов риска.

UDC: 615.614:4/1

MEANS OF BIOLOGICAL RISK FACTORS IN FORMING THE CHRONIC PATHOLOGY AMONG THE URBAN POPULATION OF KAZAKHSTAN

B. S. Turdaliyeva
National centre for the problems of healthy lifestyle development,
Almaty, Kazakhstan

Looking at the structure of the social-economical losses, chronic non-communicable diseases are the problem of nowadays healthcare. The diagnosis and treatment of the chronic non-communicable diseases are not effective enough in order to decrease the level of morbidity. This problem requires complex solution, which means putting same effort into the use of results of clinic and population researches, combination of effective treatment and disease prophylaxis. One of the ways of decreasing the high level of morbidity is the change of the lifestyle and correction of risk factors.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «УПРАВЛІННЯ, ЕКОНОМІКА ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ В ФАРМАЦІЇ»

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей за класифікацією ВАК за спеціальностями 15.00.01 «Технологія та організація фармацевтичної справи» та 15.00.03 «Стандартизація та організація виробництва лікарських засобів».
2. 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: назви статті, ініціалів та прізвищ всіх авторів, назви організацій, у яких виконана робота, переліку ключових слів (понять) у кількості 4-6.
3. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті:

4.1. Вступ. Містить короткий огляд раніше надрукованих робіт у досліджуваній галузі, зазначається актуальність тематики, мета роботи.

4.2. Матеріали та методи.

4.3. Результати та їх обговорення. Містять результати досліджень, зроблених автором.

4.4. Висновки.

4.5. Перелік використаної літератури, розташованої за алфавітом (спочатку кирилиця, потім — латинський шрифт).

4.6. Усі заголовки мають бути **ПРОПИСНИМИ**, виділені **жирним**, розміщені посередині строки.

5. Стаття супроводжується трьома рефератами українською, російською та англійською мовами у вигляді розширеної анотації обсягом 2/3 сторінки машинописного тексту. Реферати повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів.
6. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw (версія не пізніше 12); ISlS draw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw (версія не пізніше 12); 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.
7. Математичні формули мають бути виконані за допомогою редактора формул MS Equation.
8. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.
9. Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотній стороні кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.
9. Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах (у кінці статті) і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.
10. Список літератури оформляється у відповідності до ДГСТу 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — у відповідності з ДГСТ 7.12-93 (див. форму 23, Бюлетень ВАК № 2, 2000 р., с. 61-62).
11. Усі матеріали подаються до редакції у двох екземплярах і супроводжуються експертним висновком, який дозволяє відкриту публікацію. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами.
12. Стаття супроводжується направленням від організації, в якій виконана робота, на ім'я головного редактора.
13. До статті на окремому аркуші 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.
14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.
15. Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.
16. До друкованого варіанту статті (2 екз.) додається електронна копія на дискеті (або може бути надана на іншому виді електронного носія) у форматі MS Word.

Редакція попереджає авторів про те, що у випадку невиконання статей згідно умов подачі, такий матеріал не буде прийнятий до друку незалежно від оплати автором за розміщення цього матеріалу.

Особу увагу авторів редакція звертає на те, що рисунки та схеми, виконані в MS Word також не приймаються до друку.

Але якщо автор не в змозі виконати малюнки у відповідному редакторі, редакція може запропонувати виконання такої послуги на передплатній основі.

ЗМІСТ

ФАРМАКОЛОГІЯ

Мембраностабілізуючі властивості мазі, яка містить олію аронії чорноплідної

Д.В. Семенів, Г.В. Бєлік, Я.О. Бутко 3

Обгрунтування складу нової комбінованої мазі з амікацином для лікування ран

Я.О. Бутко, С.М. Дроговоз, І.Л. Дикий 6

Вивчення протизапальної та антиоксидантної активності екстракту, отриманого з гички Буряка звичайного

Л.М. Вороніна, К. В. Стрельченко, І.В. Сенюк 9

Вивчення антиоксидантних властивостей субстанції та таблеток з розторопші плямистої

Е.А. Гараєв, Л.М. Малоштан, О.М. Шаталова 12

Вивчення дії аміноцукру глюкозаміна гідрохлориду на перебіг експериментального скипидарного простатиту

Г.В. Зайченко, Л.В. Яковлєва, С.А. Гращенкова, І.Г. Бутенко, Є.О. Солдатова, О.В. Андріяненков 16

Сравнение эффективности фармакокорректоров лекарственного поражения желудка

Али Х. Дарвиш, Сейфеддин М. Сейфеддин, Т.А. Куценко, Е.Г. Щекина 22

Роль и место цитокинов и интерлейкина-1 в развитии воспалительных реакций

Е.Г. Щекина, Е.Н. Коваленко 25

БІОЛОГІЯ

Оцінка придатності методики визначення глюкози глюкооксидазним методом за допомогою аналізатора-фотометра біохімічного «BPC biosed»

В.Є. Доброва, О.В. Должикова 28

Статеві особливості розвитку експериментального метаболічного синдрому у дорослих сирійських хом'ячків при гіперкалорійному харчуванні

А.Л. Загайко, Л.М. Вороніна, К.В. Стрельченко..... 31

Вплив адаптованої середземноморської дієти на маркери запалення та атерогенезу у хворих на цукровий діабет 2 типу

Н.С. Красова, М.Ю. Горшунська, Ю.І. Караченцев, Е. Йенсен, О.І. Гладких, В.В. Полторак 34

Визначення коніїну в рослинній сировині та біологічному матеріалі методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ)

Ю.Ю. Малиновський, В.С. Бондар..... 37

Значение биологических факторов риска в формировании хронической патологии городского населения Казахстана

Б.С. Турдалиева 43