МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

УКРАЇНСЬКИЙ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

УКРАИНСКИЙ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

UKRAINIAN BIOPHARMACEUTICAL JOURNAL

Науковий журнал

№ 4(15) 2011

Виходить 6 разів на рік

Заснований у лютому 2008 р.

Харків • Фармітек • 2011

УДК 615.015:615.3:615.31

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

УКРАЇНСЬКИЙ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВНИКИ:
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ПП «ФАРМІТЕК»

ВИДАВЕЦЬ:
ПП «ФАРМІТЕК»

Схвалено вченою радою НФаУ
(протокол від 17.06.2011 р, №11)

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

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

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

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

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

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

© НФаУ, ПП «Фармітек», 2011
© «Український біофармацевтичний журнал», 2011
© «НТМТ», 2011

Біохімія

Рецензенти рубрики:

Загайко А.Л.
д. біол. н. професор

УДК 616-089.583.29-092:577.156.5

Л.М. Самохіна, М.Ф. Стародуб, В.В. Ломако

ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України»

Національний університет біоресурсів і природокористування України

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України

АКТИВНІСТЬ ОКРЕМИХ ФЕРМЕНТІВ АЛЬТЕРНАТИВНОГО УТВОРЕННЯ АНГІОТЕНЗИНУ ІІ ТА ДЕСТРУКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ АМІНАЗИНУ

Дія аміназину призводить до тканиноспецифічного зростання активності хімази, тоніну, катепсину G, що вказує на можливість активації вазоконстрикторних процесів і формування компенсаторної реакції організму, направленої на врівноваження гемодинаміки. Активність еластази (Ел) знижається на фоні активації катепсину G, що може бути пов'язано з тривалістю впливу і періодичністю введення аміназину і є віддзеркаленням задіяності вказаних ферментів у розвитку відповідної реакції організму. Зниження активності ендотеліальної Ел (ЕЕл) у тканинах внутрішніх органів в результаті дії аміназину може бути обумовлено послабленням функціональної активності ендотеліальних клітин, результатом структурних змін судин, що сприяє зменшенню еластичності волокон, розтягнутості судин, розвитку гіпотонії.

Ключові слова: аміназин; хімаза; тонін, катепсин G; еластаза; ендотеліальна еластаза

ВСТУП

Аміназин — класичний нейролептичний препарат (із групи похідних фенотіазину), який забезпечує седативний, ендокринний і неврологічний ефекти через блокаду допамін-D-2–рецепторів [20]. Міжнародна назва аміназину — «хлорпромазин» (ХПЗ), хімічна назва — 2-хлор-N,N-диметил-10Н-фенотіазин-10-пропанамін (і у вигляді гідрохлориду), має формулу: $C_{17}H_{19}ClN_2S$. Як і всі антипсихотропні засоби він потенційно індукує небажані побічні ефекти [21]. ХПЗ може призводити до розвитку гіпотермії, що пояснюють збільшенням тепловіддачі і зменшенням теплопродукції за рахунок послаблення м'язового тонусу і обміну речовин. Охолодження організму спостерігали при легеневій едемі, обумовленій лікарською інтоксикацією [14]. ХПЗ здатен послаблювати рухову активність, знижувати артеріальний тиск, пригнічувати скорочення м'язів [13].

ХПЗ метаболізується в печінці [24]. Печінкове пошкодження при цьому може бути пов'язано з індукцією прозапальних цитокінів, саме фактора некрозу пухлин α (ФНП-α) [16]. ФНП-α — основний цитокін, відповідальний за чутливість гепатоцитів до ХПЗ-індукованої гепатотоксичності. ФНП-α вивільняється опасистими клітинами (ОК) при їх дегрануляції в оточуючі тканини разом з хімотрипсиноподібною протеїназою — хімазою і вони є проапоптогенними молекулами [19]. ОК через вивільнення гранулопов`язаного і розчинного ФНП-α можуть брати участь у розвитку ерозії атеросклеротичних бляшок, стимулюючи апоптоз у суміжних ендотеліальних клітинах. Особливості впливу ХПЗ на вивільнення хімази, функціонування ендотелію не вивчені.

Хімаза може бути хемотаксичним фактором для нейтрофілів, еозинофілів і інших клітин, що беруть безпосередньо участь у розвитку запальних процесів, а активацію хімази розглядають як стимулятор вивільнення Ел нейтрофілами [5]. Зростання активності Ел безпосередньо пов'язують з виникненням «респіраторного вибуху» в нейтрофілах при окиснювальному стресі. Активація Ел може призводити до деструктивних змін тканин. Цей фермент гідролізує еластин, протеоглікани, такі білки як гемоглобін, фібриноген, неспіральні ланцюги колагену, розщеплює поперечні зв'язки між ними тощо. Відомо також, що вивільняють Ел не тільки нейтрофіли, але і гладком'язові клітини (серинова Ел), макрофаги (металоеластаза або матрична металопротеаза 12), ендотеліоцити (тіолова

© *Л.М. Самохіна, М.Ф. Стародуб, В.В. Ломако, 2011*

Ел) [1]. Роль різних за походженням еластаз у розвитку відповідної реакції організму за умов впливу ХПЗ не вивчена.

Слід зазначити, що існують випадки раптової ХПЗ-пов'язаної смерті [15]. Через низьку концентрацію ХПЗ часто ідентифікація причин смерті затруднена. Вказують, що ХПЗ може впливати на серце, викликати аритмію і кардіоміопатію, тобто сприяти розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). ССЗ, у свою чергу, характеризуються участю в формуванні патогенезу ферментів протеолітичної дії, які утворюють у тканинах вазоконстрикторний пептид ангіотензин II (AII) (хімаза, тонін, катепсин G), сприяють активації деструктивних процесів (еластази, катепсин G) [8, 9, 10, 11].

Мета роботи — вивчити характер впливу аміназину на активність окремих ферментів утворення AII і деструкції ендотелію в тканинах щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Аміназин 2,5% (25 мкг/мл або 0,078 мкМ) вводили внутрішньоочеревинно щурам-самкам віком 5–6 місяців по 0,2 мл з періодичністю 1 раз на 3 доби протягом 2 тижнів для підтримки гіпометаболічного стану. Температуру тіла вимірювали за допомогою електронного термометра СТЗ-18 ректальним датчиком. Тиск контролювали за допомогою медичного тонометра, манжету накладали на хвіст. Контрольна група представлена інтактними щурами. З експерименту тварин виводили шляхом декапітації.

Дослідження були проведені відповідно до «Загальних принципів роботи на тваринах, схвалених III Національним конгресом з біоетики» (Київ, 2007) і узгоджених з положеннями «Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

У сироватці крові і без`ядерних фракціях 10% гомогенатів тканин кори мозку (КМ), легень, серця, печінки та нирок визначали активність хімази, тоніну, катепсину G, еластаз високочутливим ферментативним методом, як описано раніше [3]. Для визначення активності хімази проводили окремо реакцію пригнічення ферментів, таких як трипсин, плазмін, сироватковий калікреїн, а також тонін (має і трипсин-, і хімотрипсиноподібну активність) додаванням 1:1 за об`ємом соєвого інгібітора трипсину (СІТ) у концентрації 0,01 мкг/мл і інкубуванням 5 хв при 37°С. Потім проводили реакцію розщеплення іммобілізованого комплексу маркерного ферменту і фрагменту 4–8 AII. Для визначення тоніну наперед пригнічували активність калікреїнподібних ферментів у дослідних зразках додаванням 1:1 за об`ємом апротиніну (20 мкг/мл) і інкубували впродовж 5 хв при 37°С. Потім проводили реакцію розщеплення іммобілізованого комплексу маркерного ферменту і протамінсульфату. Для визначення активності катепсину G в якості субстрату використовували фрагмент 5–8 AII, у якості контролю — катепсин G 0,05–1,00 мг/мл. Для підвищення специфічності аналізу трипсиноподібні ферменти, які можуть розщеплювати глобулярні білки, такі як маркерний фермент, пригнічували в реакції з апротиніном.

Для визначення активності еластаз як субстрат використовували дипептид (ала-ала), а як контроль — розчини Ел з активністю від 0,0005 до 0,5 од./мг білка. Для визначення активності ЕЕл перед протеолітичною реакцією пригнічували серинові та металопротеїнази з додаванням до дослідних зразків 1:1 інгібіторного розчину, який містить 0,02% фенілсульфонілфлюориду (ФСФ) та 6% етилендіамінтетраацетату (ЕДТА).

Активність катепсину G виражали в мг/л за хв, хімази, тоніну — в мкмоль субстрату за хв (Е), еластаз — в од./мл, потім перераховували на мг білка. Концентрацію білка визначали методом Бредфорда. У дослідженнях використовували пероксидазу хрону, БСА, протамінсульфат, полістиролові плашки (Росія), СІТ виробництва «Reanal» (Угорщина), фрагменти 4–8 AII, 5–8 AII, апротинін фірми «ICN» (США), інші реагенти вітчизняного виробництва, фотометр загального призначення «Stat Fax» (США).

Статистична обробка проведена по методу Стьюдента-Фішера з використанням програмного забезпечення Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті впливу аміназину відзначено зміни поведінки і деяких фізіологічних параметрів щурів: до ін'єкції — висока пошукова активність, природні фізіологічні відправлення, потім — апатія, млявість, відсутність реакції на доторкання, загальмованість, крім того, гіпотермія — температура тіла знижувалась на 1,5–5°С, гіпотонія — артеріальний тиск знижувався через 15 хв після ін'єкції на 25–30 мм рт.ст. при вихідному рівні (100,5+4,6) та тримався на зниженому рівні протягом 2 тижнів, що узгоджується з даними інших досліджень [14, 20].

Виявлено зростання активності хімази в сироватці крові та нирках на фоні її зниження в інших досліджених тканинах, суттєво в КМ (табл.1). Хімаза є одним з основних протеолітич-

Таблиця 1

АКТИВНІСТЬ ХІМАЗИ І ТОНІНУ У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ АМІНАЗИНУ

Біологічний зразок	Показник			
	хімаза, Е х 10^{-6}		тонін, Е х 10^{-6}	
	контроль	аміназин	контроль	аміназин
Сироватка крові	0,51 + 0,15	70,0 + 5,0***	3,67 + 1,10	7,7 + 0,4
Кора мозку	43,49 + 6,93	5,0 + 0,9***	9,85 + 3,18	15,0 + 1,0
Легені	26,27 + 7,20	14,0 + 0,7	3,77 + 1,43	14,0 + 2,8***
Серце	36,57 + 3,93	15,0 + 0,8	8,42 + 1,72	13,0 + 1,5
Печінка	26,50 + 8,09	12,0 + 0,6	0,98 + 0,32	12,0 + 2,6*
Нирки	25,93 + 6,42	53,0 + 7,0*	7,32 + 1,98	12,0 + 2,4

Примітка. *, **, *** — ступінь вірогідності відмінностей порівняно з контролем <0,05, <0,01, <0,001, відповідно.

них ферментів ОК, яка бере участь у локальному утворенні вазоконстрикторного пептиду АІІ в нирках [22]. Активація ниркової ренін-ангіотензинової системи — це важлива ланка розвитку патогенезу гіпертензії і пошкодження нирок. Слід врахувати, що виведення аміназину з організму відбувається нирками [18]. При цьому локальна активація утворення вазоконстрикторного пептиду може за умов гіпотонічного впливу аміназину виглядати як компенсаторна реакція організму, направлена на врівноваження гемодинамічної ситуації. Суттєве зниження активності хімази в КМ під впливом аміназину, можливо, безпосередньо обумовлене найбільшим її вихідним рівнем саме в КМ і є відображенням прояву зменшення оксидативного пошкодження мозку, яке прямо корелює з активністю хімотрипсиноподібних ферментів [23]. Вказані зміни можуть бути пов'язані з впливом аміназину на моторні ділянки кори, відповідальні за регуляцію руху.

Відзначено суттєве підвищення активності тоніну в легенях і печінці. Це підвищення в легенях може бути обумовлене гіпотермією, викликаною дією аміназину, а в печінці — її участю в метаболізмі ХПЗ, оскільки печінку вважають основним органом-мішенню ХПЗ [24]. Активація тоніну в печінці свідчить про можливість його синтезу, тобто функціонування печінки відповідає нормальному фізіологічному стану, що дає можливість вважати відсутність розвитку за вказаних умов некрозу цього органу, який спостерігався при використанні ХПЗ у людей, в дозі 0,64 мкг/мл [14]. Важливим у даному разі є функціональний зв'язок між печінкою і нирками: печінкові пошкодження, індуковані прийомом лікарських препаратів, становлять більш ніж 50% випадків гострого ушкодження нирок [16].

У результаті впливу аміназину виявлено суттєве зростання активності катепсину G в досліджених зразках тканин, що може свідчити також про активацію утворення вазоконстрикторного пептиду АІІ (табл.2). Катепсин G поряд з хімазою, тоніном може сприяти каталізу розщеплення АІ до АІІ, крім того, як і тонін він здатен утворювати АІІ безпосередньо з ангіотензиногену [17]. Слід зазначити, що зміни активності катепсину G відмінні від таких, виявлених для хімази, принаймні в легенях, серці та печінці. Це підкреслює специфічність його участі в розвитку протидії гіпотензивному ефекту аміназину і дозволяє говорити про участь усіх вказаних ферментів тканинного утворення АІІ в прояві компенсаторної реакції організму, спрямованої на врівноваження гемодинаміки. Таким чином, гіпотонічні ефекти аміназину забезпечуються незалежно від прояву активності хімази, тоніну і катепсину G. Однак, активація ферментів тканинного утворення АІІ може бути причиною серцево-судинних порушень [15]. Відомо, що дія ХПЗ на серце проявляється у зміні експресії генів вже після першого його введення у високій дозі, а в разі наступного введення виникає толерантність, що свідчить про раптовий характер вказаних змін. Можна припустити можливу участь ферментів тканинного утворення АІІ в протидії гіпотонії більше за умов першого введення, що забезпечує виведення аміназину з організму шляхом збалансованості гемодинамічної ситуації.

Слід зазначити, що прояви аритмії і кардіоміопатії за умов впливу ХПЗ, які можуть бути обумовлені активацією ферментів тканинного утворення АІІ, легко попередити дією кверцетину [6].

Неочікуваним з першого погляду виявилося зниження активності еластаз на фоні активації катепсину G. Характер їх змін є показником функціональної активності нейтрофілів. Різнонаправні зміни активності вказаних ферментів за умов експерименту можна пояснити тривалістю впливу, періодичністю введення аміназину для підтримки гіпометаболічного стану. Відомо, що до відповідної реакції організму на вплив екзогенних факторів залучаються нейтрофіли,

Таблиця 2

АКТИВНІСТЬ КАТЕПСИНУ G, ЕЛАСТАЗИ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ЕЛАСТАЗИ У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ АМІНАЗИНУ

Біологічний зразок	Показник					
	катепсин G, мг/л х в х 10^{-3}		еластаза, од/мг білка х 10^{-3}		ендотеліальна еластаза, од/мг білка х 10^{-3}	
	контроль	аміназин	контроль	аміназин	контроль	аміназин
Легені	4,01 + 0,93	69,73 + 23,85***	0,100 + 0,033	0,006 + 0,003***	1,140 + 0,369	0,174 + 0,050***
Серце	2,85 + 0,96	43,21 + 10,76**	0,841 + 0,265	0**	4,47 + 1,19	0,013 + 0,004**
Печінка	7,03 + 2,16	29,15 + 1,45**	1,858 + 0,665	0,008 + 0,002***	5,18 + 1,44	0**
Нирки	2,56 + 0,98	60,91 + 3,03**	0,534 + 0,178	Не дослідж.	4,60 + 1,51	0,109 + 0,035**

Примітка. *, **, *** — ступінь вірогідності відмінностей порівняно з контролем <0,05, <0,01, <0,001, відповідно.

які вивільняють протеїнази, серез яких є і Ел, і катепсин G. Найбільш виражена реакція припадає на перше введення, але після 5-тиразового введення ситуація змінюється вичерпанням ресурсів того чи іншого ферменту, в даному дослідженні це стосується Ел. Можливо, має місце і те, що вивільнення катепсину G, який, як уже відзначалось, сприяє утворенню АІІ навіть з ангіотензиногену, є більш необхідним організму для підтримки тонусу судин за умов гіпотонії, викликаної дією ХПЗ.

Активність ЕЕл є показником зміни функціонування ендотеліоцитів, а її зниження може бути обумовлено формуванням гіпометаболічного стану за рахунок гіпотонії, вазодилатації, послаблення діяльності ендотеліальних клітин. Це зниження можна розглядати як частку змін перебігу ендотелій-залежних процесів, зокрема тонусу, проникності судин тощо [2]. Важливими характеристиками судин є розтягнутість або податливість, тобто здатність судин до зміни об'єму під впливом коливання тиску [4]. Зниження активності ЕЕл можна вважати результатом структурних змін судин, зменшення еластичності волокон, які забезпечують протидію розтягнутості судин, тобто судини стають більш розтягнутими. Це, в свою чергу, може призводити до розвитку і пролонгації гіпотонії. Крім того, здатність судин до опору деформації, в тому числі розтягнутості, визначає жорсткість. Тому вказані умови введення аміназину можуть сприяти зміні жорсткості судин, а саме її зниженню.

Результати даного дослідження загалом узгоджуються з тими, що отримані раніше при моделюванні штучного гіпометаболічного стану (ШГМС) у щурів методом Анджуса-Бахметьєва-Джайя, розвиток якого може призводити до активації вазоконстрикторних процесів [12]. Але за умов ШГМС активність Ел зростала, що пов'язували з розвитком оксидативного стресу, пошкодженням клітинного гомеостазу, індукованими гіпотермічною складовою ШГМС [7]. Зниження активності Ел за умов впливу аміназину можна розглядати як позитивний фактор, що проявляється відсутністю ефектів оксидативного пошкодження. Зміни активності ЕЕл прямо корелюють з такими при ШГМС і свідчать про витрату ЕЕл на фоні відсутності її вивільнення ендотеліоцитами, що пов`язано зі зменшенням еластичності судинної стінки.

ВИСНОВКИ

1. Дія аміназину призводить до тканиноспецифічного зростання активності хімази, тоніну, катепсину G, що вказує на можливість активації вазоконстрикторних процесів і формування компенсаторної реакції організму, направленої на врівноваження гемодинамічної ситуації. Зміни в тканині легень можуть бути обумовлені гіпотермією, викликаною дією аміназину, а в печінці — її участю в метаболізмі даного лікарського препарату.
2. Зниження активності Ел на фоні активації катепсину G під впливом аміназину може бути пов'язано з тривалістю впливу, періодичністю введення аміназину і свідчить про поступове залучення вказаних ферментів нейтрофільного походження до розвитку відповідної реакції організму.
3. Зниження активності ЕЕл в тканинах внутрішніх органів в результаті дії аміназину може бути обумовлено послабленням діяльності ендотеліальних клітин, результатом структурних змін судин, що сприяє зменшенню еластичності волокон, розтягнутості судин, розвитку і пролонгації гіпотонічного стану.

Перспективним може бути дослідження впливу різних доз ХПЗ, кратності і тривалості введення на активність вказаних ферментів у клінічній практиці.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Досенко В.Е. Определение различных форм эластазы в аорте при экспериментальном артериосклерозе / В.Е.Досенко // Лаб. диагностика. — 1998. — №1. — С. 24.
2. Меншутина М.А. Сравнительная оценка реактивности сосудов как формы дисфункции эндотелия у больных атеросклерозом и хронической болезнью почек / М.А.Меншутина // Нефрол. — 2004. — Т. 8, №3. — С. 56-61.
3. Пат. 20171 Україна, МПК С 12 Q 1/38. Спосіб визначення активності протеїназ або їх інгібіторів у біологічних рідинах / Л.М. Самохіна, А.А. Дубінін; заявник і патентовласник Інститут терапії АМН України, м. Харків. — №4654144/SU. Заяв.: 22.12.97. Опубл.: 25.12.97. — Бюл. №6. — 6 с.
4. Растяжимость аорты при артериальной гипертонии / А.И.Мартынов, О.Д.Остроумова, В.Е.Синицын [и др.] // Кардиол. — 2001. — №2. — С. 59-65.
5. Самохіна Л.М. Активність хімази, тоніну та еластази за умов окиснювального стресу, викликаного введенням хлориду ртуті / Л.М.Самохіна, І.О.Познахарева, А.А.Самохін // Мед. хімія. — 2001. — Т. 3, №3. — С. 25-28.
6. Самохіна Л.М. Вплив кверцетину на активність хімази, тоніну та еластази у щурів за умов інтоксикації хлоридом кобальту / Л.М.Самохіна // Мед. хімія. —2004. — Т. 6, №3. — С. 104-106.
7. Самохіна Л.М. Еластази за умов штучного гіпометаболічного стану у щурів / Л.М.Самохіна, В.В.Ломако, О.В.Шило // Проблемы криобиол. — 2008. — Т. 18, №4. — С. 557-560.
8. Самохіна Л.М. Еластази, катепсин G та продукти перекисного окиснення ліпідів у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2-го типу / Л.М.Самохіна, С.М.Коваль, Т.Г.Старченко [та ін.] // Мед. хімія. — 2004. — №4. — С. 68-72.
9. Самохіна Л.М. Еластази та їх інгібітори при серцевій недостатності / Л.М.Самохіна, Л.Б.Ушкварок // Зб. матер. конф. [«Здобутки клінічної та експериментальної медицини»], 8 червня 2007 р. — Тернопіль, 2007. — С. 45-48.
10. Самохіна Л.М. Особливості участі тоніну та кальпаїнів у патогенезі серцевої недостатності / Л.М.Самохіна, С.О.Лазарєва, В.І.Волков // Досягнення біол. та медицини. — 2007. — №1. — С. 14-17.
11. Самохіна Л.М. Система протеїназа-інгібітор протеїназ у хворих з гіпертонічною хворобою під впливом антигіпертензивної терапії / Л.М.Самохіна, Є.М.Гольдрін, С.М.Коваль // Мед. хімія. — 2000. — Т. 2, №3. — С. 11-15.
12. Хімаза, тонін та кальпаїни за умов гіпометаболічного стану у щурів / Г.О. Бабійчук, Л.М.Самохіна, О.В.Шило [та ін.] // Проблемы криобиол. — 2005. — Т. 15, №3. — С. 465-466.
13. Acute respiratory distress due to antipsychotic drugs / F. Yagmur, H.B. Ulusoy, H. Buyukoglan, M.G. Kaya // Pharmacopsychiatry. — 2010. —Vol. 43, №3. — P. 118-119.
14. A fatal case of potential chronic overdoses of prescribed and proprietary remedies / I. Takase, Y. Yamamoto, T. Nakagawa, K. Nishi // Hum. Exp. Toxicol. — 2010. — Vol. 29, № 8. — P. 695-699.
15. Expression of C-fos, Fos-B, Fosl-1, Fosl-2, Dusp-1 and C-jun in the mouse heart after single and repeated chlorpromazine administrations / S. Sakai, K. Ikematsu, A. Matsuo [et al.] // Leg. Med. — 2010. — Vol. 12, № 6. — P. 284-288.
16. Gandhi A. Role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in regulating tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) mediated increase of acetaminophen (APAP) and chlorpromazine (CPZ) toxicity in murine hepatocytes / A. Gandhi, T. Guo, R. Ghose // J. Toxicol. Sci. — 2010. — Vol. 35, № 2. — P. 163-173.
17. Guthrie G.P. Angiotensin receptors: physiology and pharmacology / G.P. Guthrie // Clin. Cardiol. — 1995. — Vol.18, №6, Suppl.3. — P. 29-34.
18. Impact of chlorpromazine self-association on its apparent binding constants with cyclodextrins: Effect of SBE(7)-beta-CD on the disposition of chlorpromazine in the rat / M.P.McIntosh, N.Leong, K.Katneni [et al.] // J. Pharm. Sci. — 2010. — Vol. 99, №7. — P. 2999-3008.
19. Mast cell-mediated apoptosis of endothelial cells in vitro: a paracrine mechanism involving TNF-alpha-mediated down-regulation of bcl-2 expression / S.Latti, M.Leskinen, N.Shiota [et al.] // J. Cell. Physiol. — 2003. — Vol. 195, № 1. — P. 130-138.
20. Nsimba S.E. Effects of daily chlorpromazine administration on behavioural and physiological parameters in the rat / S.E.Nsimba // Ind. J. Physiol. Pharmacol. — 2009. — Vol. 53, №3. — P. 209-218.
21. Richa S. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review / S.Richa, J.C.Yazbek // CNS Drugs. — 2010. — Vol. 24, №6. — P. 501-526.
22. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease / H.Kobori, M.Nangaku,

L.G.Navar, A.Nishiyama // Pharmacol. Rev. — 2007. — Vol. 59, №3. — P. 251-287.
23. Voluntary exercise may engage proteasome function to benefit the brain after trauma / Z.Szabo, Z.Ying, Z.Radak, F.Gomez-Pinilla // Brain. Res. — 2010. — №1341C. — P. 25–31.
24. Wyjcikowski J. Main contribution of the cytochrome P450 isoenzyme 1A2 (CYP1A2) to N-demethylation and 5-sulfoxidation of the phenothiazine neuroleptic chlorpromazine in human liver--A comparison with other phenothiazines / J.Wyjcikowski, J.Boksa, W.A.Daniel // Biochem. Pharmacol. — 2010. — Vol. 80, №8. — P. 1252-1259.

УДК 616-089.583.29-092:577.156.5

Л. М. Самохина, Н. Ф. Стародуб, В. В. Ломако

АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ АЛЬТЕРНАТИВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ АНГИОТЕНЗИНА II И ДЕСТРУКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ АМИНАЗИНА

Действие аминазина приводит к тканеспецифическому повышению активности химазы, тонина, катепсина G, что указывает на возможность активации вазоконстрикторных процессов и формирования компенсаторной реакции организма, направленной на уравновешивание гемодинамики. Активность эластазы (Эл) снижается на фоне активации катепсина G, что может быть связано с длительностью влияния, периодичностью введения аминазина и является отражением участия указанных ферментов в развитии ответной реакции организма. Снижение активности эндотелиальной Эл под действием аминазина в тканях внутренних органов может быть обусловлено ослаблением функциональной активности эндотелиальных клеток, результатом структурных изменений сосудов, способствующих уменьшению эластичности волокон, растяжимости сосудов, развитию гипотонии.

Ключевые слова: аминазин; химаза; тонин; катепсин G; эластаза; эндотелиальная эластаза

UDC 616-089.583.29-092:577.156.5

L. M. Samokhina, M. F. Starodub, V. V. Lomako

ACTIVITY OF SOME ENZYMES OF ALTERNATIVE FORMATION OF ANGIOTENSIN II AND ENDOTHELIUM DESTRUCTION IN RATS BY AMINAZINE ACTION

Aminazine action is result in the tissue specific activation of chymase, tonin, cathepsin G, that indicates on possibility of activation of vazoconstriction processes and formation of the compensative reaction of organism, directed on balancing of hemodinamic situation. Elastase activity (El) goes down on a background of the cathepsin G activation, that can be connected with the duration of the influence and frequency of aminazine injections, and can reflect participation of the indicated enzymes in development of responsiveness of organism. The decreasing of the endothelial El activity in tissues of internal organs as a result of action of aminazine can be conditioned by weakening of functional activity of endothelial cells, by the result of structural changes of vessels that leads to reduction of their elasticity, tensility and development of low blood pressure.

Key words: aminazine; chymase; tonin; cathepsin G; elastase; endothelial elastase

Адреса для листування:
м. Харків, вул.. Шарикова 54, кв.8.
Тел. роб. (057)373-90-97.
E-mail:lub.samokhina@yandex.ua

Надійшла до редакції:
11.05.2011

Фармакологія

Рецензенти рубрики:

Ярних Т.Г.
д. фарм. н., професор

Бездітко Н.В.
д. мед. н., професор

Залюбовська О.І.
д. мед. н., професор

Риженко І.М.
д. мед. н., професор

Загайко А.Л.
д. біол. н., професор

Дроговоз С.М.,
д. мед. н., професор

Вороніна Л.М.
д. біол. н., професор

УДК 615.451.16:638.1:615.272: 615.356

О. Є. Богуцька

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА

За допомогою методу неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення вивчена антиоксидантна активність настойки «Гретавоск». Доведено перспективність застосування препарату не лише для лікування туберкульозу, а й в якості антиоксидантного засобу.

Ключові слова: настойка; продукти бджільництва; метод неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення; антиоксидантна активність

ВСТУП

Порушення окисно-відновного балансу в організмі призводить до розвитку патологічних процесів, пов'язаних зі змінами функцій центральної нервової, ендокринної, серцево-судинної системи та ін. Для корекції даних процесів застосовуються антиоксиданти — поліфункціональні сполуки різної природи, що припиняють або гальмують вільнорадикальне окиснення органічних сполук молекулярним киснем [4].

Однією з груп препаратів для лікування цієї патології є біоантиокисники. Вони є компонентами всіх організмів, захищають їх від неферментативного окиснення.

Антиокиснювальну активність мають токофероли [2, 3]. В організмі вони сприяють усуненню надлишку вільних радикалів. У хворого дефіцит токоферолів призводить до посилення проникності або до руйнування біологічних мембран, зокрема оболонок мітохондрій. У крові прискорюється процес гемолізу еритроцитів, спостерігається гіпотиреоз.

Токофероли проявляють дію на клітинному рівні, захищають мітохондрії і запобігають пероксидації ліпідів. Окиснення внутрішньоклітинних ліпідів сприяє утворенню токсичних для клітин речовин — пероксидів, оксидів та інших речовин з розщеплених ненасичених жирних кислот. Продукти пероксидного окиснення ліпідів можуть призвести до руйнування клітин, інактивації ферментів і вітамінів. Токофероли запобігають окисненню цих сполук [3–5; 8–10].

Вміст вітаміну Е в плазмі крові складає 1 мг%. При нормальному харчуванні авітаміноз і гіповітаміноз Е виникають рідко. Для кращого засвоєння токоферолів у кишечнику необхідно вживати достатню кількість жиру. Токсичного впливу на організм людини передозування токоферолів за даними літератури не викликає [2].

Токофероли захищають від окиснення ретинол і вітаміни групи Д, стимулюють активність гормонів передньої частки гіпофізу, синтез нуклеопротеїдів, підвищують стійкість еритроцитів до гемолізу. Токофероли регулюють процеси глікoнеогенезу, сприяють накопиченню глікогену в м'язах і нормальному перебігу в них основних біохімічних процесів, тому їх можна застосовувати при м'язовій дистрофії та міастенії. Токофероли підтримують нормальну проникність капілярів і серозних оболонок, сприяють розширенню судин, зберігають їх еластичність, знижують здатність крові до зсідання та кількість холестерину. Існує декілька видів токоферолів (α, β, γ, δ, ε, ζ, η), які виконують різні функції, але антиоксидантну активність проявляє більше δ-токоферол, в якому всі три радикали заміщені на Н-групу (рис. 1) [2, 4].

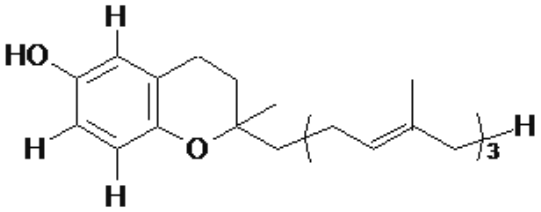


Рис. 1. *Структурована формула δ-токоферолу.*

Одним з природних джерел токоферолів є продукти бджільництва. На кафедрі аптечної технології ім. Д.П. Сала НФаУ проводяться дослідження з розробки нових лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва ши-

© О. Є. Богуцька, 2011

рокого спектра фармакологічної дії [6]. Одним з таких лікарських препаратів є настойка на основі личинок вогнівки бджолиної. Попередніми дослідженнями доведено, що розроблений препарат проявляє протитуберкульозну та протизапальну дію [5].

Метою нашої роботи стало дослідження його антиоксидантної активності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження була обрана настойка «Гретавоск».

Антиоксидантну активність (АОА) препарату вивчали in vitro методом неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення [1, 10]. В якості субстрату використовували суспензію яєчних ліпопротеїдів (СЯЛ), яку готували шляхом гомогенізації яєчного жовтка на фосфатному буфері (pH = 7,4). До суспензії додавали досліджувані сполуки в концентрації 10^{-3}, 10^{-5} та 10^{-7} моль/л. Реакцію вільнорадикального окиснення ініціювали додаванням 0,025 М розчину заліза сульфату гептагідрату ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$) з наступною інкубацією суміші протягом 60 хв при 37°С. Реакцію зупиняли 50% розчином кислоти трихлороцтової з натрію едетатом. Після центрифугування протягом 30 хв до розчину тіобарбітурової кислоти (ТБК) додавали надосадову рідину і нагрівали на водяній бані протягом 60 хв. Забарвлений комплекс малонового діальдегіду з ТБК вилучали додаванням *н*-бутанолу. Методом спектрофотометрії визначали концентрацію малонового діальдегіду, що відображає інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення. Антиоксидантну активність (у відсотках) визначали за формулою:

$$АОА = (C_{К1} — C_o / C_{К1} — C_{К2}) \cdot 100\%,$$

де: $C_{К1}$, $C_{К2}$ — вміст ТБК-реактантів у контрольних пробах, моль/л;

C_o — вміст ТБК-реактантів у дослідній пробі, моль/л.

В якості еталонів порівняння використовували кислоту аскорбінову (вітамін С), тіотриазолін та мексидол.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Попередні дослідження свідчать, що настойка «Гретавоск» поряд з іншими біологічними сполуками містіть значну кількість токоферолів (табл. 1).

Порівняльний аналіз показав, що у найбільшій кількості в препараті присутні δ-токофероли, що впливають на окисно-відновні процеси організму, тому наступним етапом нашої роботи стало вивчення антиоксидантної активності настойки «Гретавоск».

Таблиця 1

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ ВМІСТУ ТОКОФЕРОЛІВ У НАСТОЙЦІ «ГРЕТАВОСК»

Найменування сполук	Вміст, мкг/мл
α-Токоферол	214
β + γ-Токофероли	106
δ-Токоферол	684

Отримані результати свідчать, що настойка «Гретавоск» проявляє досить суттєву антиоксидантну дію (31,60%) (табл. 2, рис. 2).

Таблиця 2

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ НАСТОЙКИ «ГРЕТАВОСК»

Препарат	АОА, %
Настойка «Гретавоск»	31,60
Кислота аскорбінова	81,25
Тіотриазолін	41,42
Мексидол	78,56

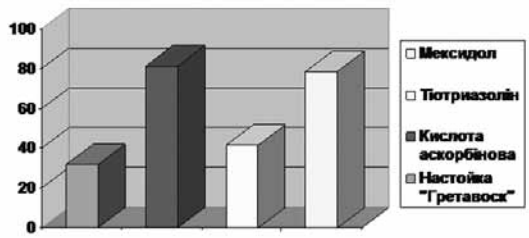


Рис. 2. *Порівняльний аналіз антиоксидантної активності настойки «Гретавоск».*

Незважаючи на те, що настойка за силою антиоксидантної дії поступається таким лікарським препаратам, як мексидол, тіотриазолін, кислота аскорбінова, наявність вищезазначеної фармакологічної активності позитивно впливає на основну протитуберкульозну дію препарату. Присутність δ-токоферолів може попередити руйнування тканини легень за рахунок здатності токоферолів пригнічувати активність деяких ферментів (трипсин), які сприяють розщепленню протеїну. За даними літератури токофероли проявляють протизапальну дію за рахунок зміцнення біологічних мембран [2, 4]. Ці властивості біологічно активних сполук проявляються в протизапальній дії розробленого препарату.

Таким чином, настойка «Гретавоск» може застосовуватися для лікування запальних захворювань легень і верхніх дихальних шляхів, туберкульозу та в якості антиоксидантного засобу.

ВИСНОВКИ

1. Методом неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення в настойці «Гретавоск» встановлена антиоксидантна активність.
2. Доведено перспективність застосування препарату не лише для лікування запальних захворювань дихальної системи, туберкульозу, а й в якості антиоксидантного засобу, що пов'язано з наявністю в настойці токоферолів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бєлєнічев І.Ф. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідах in vitro: [метод. рекоменд.] / І.Ф. Бєлєнічев, Ю.І. Губський, В.В. Дунаєв. — К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. — 26 с.
2. Привалова Э.Г., Никитюк В.Г. Токоферолы — важнейшие природные антиоксиданты. Изучение фракционного состава токоферолов препарата «Липохромин» // Провизор. — 1999. — №13. — С. 36-37.
3. Сейфулина Р.Д., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов // Фармакол. и токсикол. — 1990. — Т. 53, №6. — С. 3-10.
4. Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. ради та автор передмови В.П.Черних. — 2-ге вид., перероб. і доп.. — К.: «Моріон», 2010. — 1632 с.
5. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Шпичак О.С., Богуцька О.Є. Проблеми лікування туберкульозу на сучасному етапі та шляхи їх подолання // Фармац. часопис. — 2008. — № 4 (8). — С. 41-46.
6. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Черных В.П. и др. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / Под ред. акад. А.И. Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
7. Fulton B., Jefferi E.H. // Tocsicol. and Appl. Pharmacol. — 1994. — Vol. 127, №1. — P. 712-724.
8. Halliwell B. // Lancet. — 1994. — Vol. 344, №8220. — P. 712-724.
9. Llesuy S.F., Tomaro M.L. // Biochem. et Biophys. Acta. — 1994. — Vol. 1223, №1. — P. 9-14.
10. Pat. 5726063 US, G 01 N 33/52. Method of colorimetric analysis of malonic dialdehydes and 4-hydroxy-2-enaldehdes as indexes of lipid peroxidation, kits for use in said mathod and their preparation / D. Gerard-Monnier, I. Erdelmeir, J. Chaudiere, J. Yadan. — № 08/702,197. — Заявл.: 23.08.96. Опубл.^ 10.03.98. — 24 p.

УДК 615.451.16:638.1:615.272: 615.356

Е.Е. Богуцкая

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ ПЧЕЛОВОДСТВА

С помощью метода неферментного инициирования свободнорадикального окисления в настойке «Гретавоск» выявлена антиоксидантная активность. Обоснована перспективность применения препарата не только для лечения туберкулеза, а и в качестве антиоксидантного средства.

Ключевые слова: настойка: продукты пчеловодства; метод неферментного инициирования свободнорадикального окисления; антиоксидантная активность

UDC 615.451.16:638.1:615.272: 615.356

E.E. Bogutskaya

RESEARCH OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF MEDICINE ON THE BASIS OF THE BEEKEEPING PRODUCTS

The antioxidant activity has been established in the prepared tincture «Gretavosc» by the method non-enzym initiation of free-radical oxygenation. The perspective application of this medicine has been grounded for treating of tuberculosis and as an antioxidant.

Key words: a tincture; the beekeeping products; the method non-enzym initiation of free-radical oxygenation; the antioxidant activity

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала НФаУ.
Тел. роб. (057)67-91-84.
E-mail: atl@ukrfa.kharkov.ua

Надійшла до редакції:
18.04.2011

УДК 615.017:616.079; 615. 2/.3.001.37

Мохамад Махмуд Ассаф, К.Г. Щокіна, С.М. Дроговоз, Я.О. Бутко

Національний фармацевтичний університет

ВИВЧЕННЯ АНТИПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ ТА КОРЕНЯ ЛОПУХА ВЕЛИКОГО

Наведені результати експериментального вивчення антипроліферативної дії густих екстрактів кореня та листя лопуха великого. Визначено, що на моделі ватної гранульоми екстракт кореня лопуха великого виявив антипроліферативну дію, за якою він дещо поступався індометацину, але в 2 рази перевищував препарат рослинного походження кверцетин. Екстракт листя лопуха виявив помірну антипроліферативну дію, за якою діяв на рівні кверцетину, але в 2,3 рази поступався дії індометацину. Антипроліферативні властивості екстрактів лопуха великого забезпечуються, імовірно, наявністю флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, лігнанів (насамперед арктигеніну) та дубильних речовин.

Ключові слова: антипроліферативна активність; екстракти кореня та листя лопуха великого; запалення

ВСТУП

Аналізуючи дані літератури щодо фармакологічної активності сучасних протизапальних препаратів нестероїдної структури, слід визнати, що незважаючи на безсумнівну клінічну ефективність, використання НПЗЗ має певні обмеження, які можна пояснити серйозними побічними ефектами та ускладненнями, пов'язаними з механізмом їх дії [1, 9, 10]. Тому незважаючи на велику кількість протизапальних засобів, проблема ефективної та безпечної терапії запалення досі не вирішена. Для вирішення даної проблеми постійно проводиться пошук нових препаратів з нетрадиційним механізмом дії та мінімальними побічними ефектами та схемами лікування [5, 11]. Одним з перспективних напрямків створення безпечних та ефективних протизапальних препаратів є фітотерапія [4, 6, 7]. В останні роки зросла цікавість до препаратів рослинного походження.

Однією з лікарських рослин, які багато років використовуються в народній медицині при лікуванні запальних захворювань суглобів, є лопух великий [3, 5]. В якості лікарської сировини використовуються як корені, так і листя лопуха [8]. Тому є актуальним проведення дослідження протизапальної активності екстрактів кореня та листя лопуха великого, що дозволить розширити асортимент протизапальних засобів та оптимізувати протизапальну фармакотерапію.

© Мохамад Махмуд Ассаф, К.Г. Щокіна, С.М. Дроговоз, Я.О. Бутко, 2011

Згідно з сучасними уявленнями про терапію запалення особлива увага лікарів приділяється проліферативній фазі запального процесу. Це обумовлено тим, що надмірна проліферація тканин призводить до значних порушень функціонального стану органів та систем, особливо опорно-рухової системи. То ж, адекватна антипроліферативна терапія дозволяє не тільки зменшити інтенсивність запалення, але й поліпшити якість життя хворих. Відомо до того ж, що більшості НПЗЗ не притаманна антипроліферативна активність, вони більшою мірою впливають на ексудативну фазу запалення [11].

В попередніх дослідженнях було встановлено, що густі екстракти кореня та листя лопуха великого володіють антиексудативною дією, тому доцільно було визначити їх вплив на процеси проліферації. Метою дослідження стало вивчення антипроліферативної дії густих екстрактів кореня та листя лопуха великого, які були отримані на кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом проф. Хворост О.П.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження антипроліферативних властивостей екстрактів кореня та листя лопуха великого проводили на 30 білих безпородних щурах-самцях на моделі ватної гранульоми [2].

В якості препаратів порівняння було обрано кверцетин як препарат рослинного походження з доведеною протизапальною активністю та індометацин, який широко використовується

при запально-дегенеративних захворюваннях суглобів та сполучної тканини та має найбільшу антипроліферативну активність з усіх відомих НПЗЗ [11].

Досліджувані препарати вводили в лікувальному режимі одноразово протягом 7 діб з моменту імплантації стерильної ватної кульки. Препарати вводили внутрішньошлунково: індометацин у дозі $ЕД_{50}$, яка складає 10 мг/кг, кверцетин, екстракти листя лопуха та кореня лопуха — в умовно-ефективних дозах 5 мг/кг та 25 мг/кг, відповідно [2, 11].

У щурів під легким ефірним наркозом на спині депілювали ділянку шкіри та в асептичних умовах ножицями робили повздовжній розтин шкіри та підшкірної клітковини довжиною 1,5 см, формували порожнину, куди поміщали стерильну ватну кульку масою 15–20 мг, після чого на рану накладали 1–2 шви. Наприкінці 8-ї доби досліду імплантовану кульку з утвореною навколо неї грануляційною тканиною вилучали, висушували до постійної маси при температурі 55–60°С. Масу грануляційно-фіброзної тканини визначали за різницею між масою висушеної гранульоми та імплантованої ватної кульки. Антипроліферативну активність обраних препаратів визначали за формулою:

$$A = 100 — (M_{кп} — M_{дп}) \times 100 / M_{кп},$$

де: А — антипроліферативна активність;

$M_{кп}$ — середня маса ватної кульки в групі контрольної патології;

$M_{дп}$ — середня маса ватної кульки в групі досліджуваного препарату.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після вилучення маса ватної кульки в групі тварин контрольної патології склала 51,2 мг (табл.), що свідчить про інтенсивне утворення грануляційної тканини навколо імплантованої кульки, а також про розвиток локального запального процесу. В усіх групах лікованих тварин спостерігалось достовірне зниження проліферативного процесу по відношенню до групи контрольної патології, але проліферативна активність була різною.

У групі тварин, яким вводили густий екстракт кореня лопуха, маса грануляційної тканини знизилась до 33,7 г, антипроліферативна активнсіть складала 34,2%. У тварин, яких лікували густим екстрактом листя лопуха, маса ватної кульки зменшилась в середньому до 40,9 г, що відповідає антипроліферативній активності 20,1%.

При застосуванні індометацину маса грануляційної тканини складала 27,3 мг, а антипроліферативна активність становила 46,7%, тобто достовірно перевищувала дію всіх інших досліджуваних речовин.

Кверцетин сприяв зниженню маси грануляційної тканини в середньому до 42,6 г, його антипроліферативна активність складала 16,8%, тобто в даному дослідженні кверцетин чинив найменшу антипроліферативну дію.

Враховуючи отримані результати, за ступенем антипроліферативної активності досліджувані препарати розподілилися в такий спосіб: індометацин (46,7%) > екстракт кореня лопуха (34,2%) > екстракт листя лопуха (20,1%) ≥ кверцетин (16,8%).

ВИСНОВКИ

1. На моделі ватної гранульоми екстракт кореня лопуха великого виявив антипроліферативну дію, за якою він дещо поступався індометацину, але в 2 рази перевищував препарат рослинного походження кверцетин.
2. Екстракт листя лопуха виявив помірну антипроліферативну дію, за якою діяв на рівні кверцетину, але в 2,3 рази поступався дії індометацину.
3. Антипроліферативні властивості екстрактів лопуха великого забезпечуються, імовірно, наявністю флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, лігнанів (насамперед арктигеніну)

Таблиця

АНТИПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТІВ КОРЕНЯ ТА ЛИСТЯ ЛОПУХА НА МОДЕЛІ «ВАТНОЇ» ГРАНУЛЬОМИ У ЩУРІВ (n = 6)

Групи тварин	Доза, мг/кг	Маса грануляційної тканини, мг	Антипроліферативна активність, %
Контрольна патологія	–	51,2 ± 3,1	–
Екстракт кореня лопуха	25,0	33,7 ± 1,9*	34,2
Екстракт листя лопуха	25,0	40,9 ± 3,5*	20,1
Індометацин	10,0	27,3 ± 2,0*/**	46,7
Кверцетин	5,0	42,6 ± 2,3*/**	16,8

Примітки: * — відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p \leq 0,05$;
** — відхилення показника достовірно по відношенню до екстракту кореня лопуха, $p \leq 0,05$.

та дубильних речовин у складі зазначеної речовини [3, 5].

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Вікторов О.П. Профілактика та фармакотерапія гастропатій, пов`язаних із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів: [метод. рекоменд.] / О.П. Вікторов, Н.В. Марченко, Л.І. Омельченко та ін. — К., 2005. — 30 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекоменд.] / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Кнауб Н.Н. Фитохимическое исследование и перспективы использования листьев лопуха большого, произрастающего в Алтайском крае, в качестве лекарственного сырья: автореф. дис. ... доктора фарм. наук. — Пермь, 2006. — 21 с.
4. Мойбенко А.А. Сучасні уявлення про біологічну роль флавоноїдів / А.А. Мойбенко, В.Б. Павлюченко, В.В. Даценко // Досягнення біології та медицини. — 2003. — №1. — С. 72-79.
5. Поветьева Т.Н. Противовоспалительные свойства сухих экстрактов из корней и листьев Arctium tomentosum Mill / Т.Н. Поветьева, В.Г. Пашинский, В.В. Дудко и др.// Растительные ресурсы. — 2001. — Т. 37, вып. 2. — С. 80-85.
6. Середа П.І., Максютіна Н.П., Давтян Л.Л. Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина і фітозасоби. — Вінниця : Нова книга, 2006. — С. 252-259.
7. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: [руководство для врачей]. — М.: Мед. информ. агентство, 2000. — 976 с.
8. Федосеева Л.М. Гистохимический анализ листьев и корней лопуха большого (Arctium Lappa L.), произрастающего на территории Алтайского края / Л.М. Федосеева, Н.Н. Кнауб, Т.Г. Селигеева // Химия растительного сырья. — 2004. — №1. — С. 61-64.
9. Штрыголь С.Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения НПВП — селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 / С.Ю. Штрыголь / Провизор. — 2005. — №2. — С. 37-42.
10. Щекина Е.Г., Дроговоз С.М., Страшный В.В. НПВС — проблемы безопасности / Е.Г. Щекина, С.М. Дроговоз, В.В. Страшный // Провизор. — 2003. — №4. — С. 8-11.
11. Щокіна К.Г. Експериментальне обґрунтування раціонального вибору сучасних та перспективних препаратів з протизапальною дією: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 2006. — 19 с.

УДК 615.017:616.079; 615. 2/.3.001.37

Мохамад Махмуд Ассаф, Е.Г. Щекина, С.М. Дроговоз, Я.А. Бутко

ИЗУЧЕНИЕ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ГУСТЫХ ЭКСТРАКТОВ ЛИСТЬЕВ И КОРНЯ ЛОПУХА БОЛЬШОГО

Представлены результаты экспериментального изучения антипролиферативного действия густых экстрактов корня и листьев лопуха большого. Установлено, что на модели ватной гранулемы экстракт корня лопуха большого проявил антипролиферативное действие, по которому он несколько поступался индометацину, но в 2 раза превышал активность препарата растительного происхождения кверцетина. Экстракт листьев лопуха проявил умеренное антипролиферативное действие на уровне кверцетина, но в 2,3 раза уступал действию индометацина. Антипролиферативные свойства экстрактов лопуха большого обеспечиваются, вероятно, наличием флавоноидов, гидроксикоричных кислот, лигнанов (прежде всего арктигенина) и дубильных веществ.

Ключевые слова: антипролиферативная активность; экстракты корня и листьев лопуха большого; воспаление

UDC 615.017:616.079; 615. 2/.3.001.37

Mohamad Mahmud Assaf, K.G. Shchokina, S.M. Drogovoz, Ya.O. Butko

STUDY OF THE ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY OF THICK EXCTRACTS OF LEAVES AND ROOTS OF THE COMMON BURDOCK

The work presents the results of the experimental study of the antiproliferative activity of the common burdock thick extracts of roots and leaves. It`s established that on the model of cotton granuloma common burdock root extract showed the antiproliferative activity by which it was inferior in several times to the indometacin, but exceeded in two times the activity of quercetin, the drug of the herbal origine. The burdock leaves extract showed the moderate antiproliferative effect on the level of quercetin, but was in 2.3 times inferior compared to the indometacin. The common burdock antiproliferative properties are ensured perhaps by the presence in its structure of flavonoids, hydroxycinnamic acids, lignans (especially arktigenin) and tannins.

Key words: antiproliferative activity; extracts of roots and leaves of common burdock; inflammatory

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Кафедра фармакології
Тел. (057) 706-30-69

Надійшла до редакції:
10.05.2011

УДК 615.243.2.57.089.5.00.5

Т.І. Тюпка, А.Ю. Маркіна, Н.М. Кононенко, С.В. Колісник

Національний фармацевтичний університет

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТА ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ІНДОЛІНОРЕНУ

Наведені результати експериментального вивчення гострої та хронічної токсичності індолінорену (нового ацильованого похідного 2-оксоіндоліну). Встановлено, що за класифікацією Сидорова К.К. досліджувана сполука відноситься до VI групи відносно нешкідливих речовин. При тривалому застосуванні (3 місяці) індолінорену негативної дії на органи та системи не виявлено.

Ключові слова: гостра токсичність; хронічна токсичність; 2-оксоіндолін

ВСТУП

Сучасні діуретики відносять до числа лікарських засобів, що широко застосовують у медичній практиці. Але застосування діуретиків часто супроводжується побічними ефектами, які стосуються, перш за все, водно-електролітного гомеостазу, кислотно-лужної рівноваги, обміну вуглеводів, ліпідів, фосфатів, сечової кислоти. Відомі також специфічні види побічної дії діуретиків, наприклад, ендокринні порушення при лікуванні спиронолактоном, ототоксичний ефект при застосуванні петльових діуретиків [7]. Тому однією з важливих характеристик нових діуретичних препаратів є безпечність для здоров'я людини. Першим етапом дослідження можливої шкідливої дії нового засобу є визначення його гострої токсичності, спрямованої на встановлення кількісних параметрів токсичності субстанції, вивчення характеру її дії і специфічного токсичного ефекту, а також на визначення існуючих видових та статевих відмінностей за чутливістю до токсичного агента. Визначення основного токсикологічного параметра (LD_{50}) дозволяє оцінити токсичність нових субстанцій у порівнянні з відомими аналогами, які знайшли широке застосування в медичній практиці. Другим етапом дослідження токсичної дії нових засобів є вивчення їх впливу на органи та системи при їх тривалому застосуванні (хронічної токсичності) [1].

Метою нашого дослідження стало вивчення гострої та хронічної токсичності нового ацильованого похідного 2-оксоіндоліну з умовною назвою «Індолінорен», який за попередніми скринінговими дослідженнями проявив високу діуретичну активність.

© Т.І. Тюпка, А.Ю. Маркіна, Н.М. Кононенко, С.В. Колісник, 2011

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Гостру токсичність індолінорену (пропілового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-валіну) визначали при двох шляхах уведення — внутрішньоочеревинному та внутрішньошлунковому за методом Кербера [1, 5] на двох видах лабораторних тварин — нелінійних білих мишах масою 20 ± 2 г і нелінійних білих щурах масою 200 ± 20г обох статей, які знаходилися на стандартному харчовому раціоні в умовах віварію [4]. Досліди проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Індолінорен уводили внутрішньоочеревинно у дозах від 1000 до 7000 мг/кг у вигляді водної тонкодисперсної суспензії, стабілізованої твіном-80, внутрішньошлунково — у дозах від 2000 до 11000 мг/кг. Кожну дозу досліджували на 6 тваринах. Спостереження проводили протягом 14 днів і оцінювали загальний стан тварин, стан шкірного покриву та слизових оболонок, враховували кількість загиблих тварин та кількість тварин, що вижили. Середню летальну дозу індолінорену розраховували за формулою:

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\Sigma(zd)}{n},$$

де:

LD_{100} — доза, яка викликала загибель усіх дослідних тварин;

z — середня величина між кількістю загиблих тварин у «сусідніх» групах;

d — інтервал між дозами;

n — кількість тварин у кожній групі.

При побудові графіка «доза-ефект» була визначена стандартна похибка LD_{50} за формулою Геддама:

$$S = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2}.$$

$$SLD_{50} = \sqrt{KSdn},$$

де: K — константа — 0,564;
S — стандарт розподілу;
d — інтервал між дозами;
n — кількість тварин у кожній групі [1, 5].

Хронічну токсичність вивчали протягом 90 діб на статевозрілих щурах масою 200 ± 20 г обох статей, розподілених на 4 групи. Тваринам 1-ої (контрольної) групи щоденно вводили по 1,0 мл дистильованої води внутрішньошлунково; тваринам 2-ої, 3-ої, 4-ої групи — внутрішньошлунково вводили індолінорен у дозах 29,5 мг/кг ($ЕД_{50}$), 147,5 мг/кг (5 $ЕД_{50}$), 295,0 мг/кг (10 $ЕД_{50}$) відповідно.

Вивчення функціонального стану серцево-судинної системи проводили за показниками електрокардіографії, стану крові — за кількістю еритроцитів, вмістом гемоглобіну, кількістю лейкоцитів та лейкоцитарною формулою. Функціональний стан печінки оцінювали за таким показниками крові як вміст загального білка, загального білірубіну, глюкози, активності лужної фосфатази (ЛФ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), холестерину [3]. Функціональний стан нирок вивчали за показниками добового діурезу, густини сечі, залишкового азоту, креатиніну та сечовини у крові та сечі. Для визначення вагових коефіцієнтів внутрішні органи (головний мозок, серце, печінка, селезінка, надниркові залози, нирки, легені, тимус, підшлункова залоза) зважували, а потім проводили їх патоморфологічне дослідження за загальноприйнятою методикою (фарбування гематоксиліном-еозином та пікрофуксином за Ван Гізоном). Одержані результати обробляли статистично з використанням t — критерію Стьюдента [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами експериментального дослідження гострої токсичності індолінорену при внутрішньоочеревинному шляху введення було проведено розрахунок LD_{16}, LD_{50}, LD_{84}. Ці показники для мишей склали відповідно — 2000, 4000, 5000 мг/кг, а для щурів — 1500, 3333, 4500 мг/кг. При внутрішньошлунковому введенні встановити летальні дози не вдалося, оскільки введення максимально допустимого об'єму індолінорену не викликало загибелі тварин. Вони залишалися рухливими з добрим апетитом та блискучою шерстю до закінчення періоду дослідження. Тобто згідно з класифікацією Сидорова К.К. індолінорен можна віднести до VI групи відносно нешкідливих речовин [6].

Аналіз результатів дослідження хронічної токсичності індолінорену показав, що всі піддослідні тварини добре переносили тривале застосування досліджуваної субстанції. При цьому вірогідної різниці між станом дослідних і контрольних щурів не виявлено. Протягом експерименту харчова активність не змінювалась, маса щурів до кінця експерименту збільшилася на 46,5%–48,2% у дослідних групах і на 47,5% — у контрольній, за станом трофіки внутрішніх органів (вагові коефіцієнти) піддослідні тварини не відрізнялись від контрольних (табл. 1), що свідчить про відсутність негативного впливу індолінорену на органи тварин.

Аналіз результатів експерименту також свідчив про відсутність відхилень у функціонуванні серцево-судинної системи тварин під впливом тривалого застосування індолінорену, на що

Таблиця 1

ВПЛИВ ІНДОЛІНОРЕНУ НА ВАГОВІ КОЕФІЦІЄНТИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ (M ± m; n = 10)

Досліджувані органи	Вагові коефіцієнти			
	контрольна група	$ЕД_{50}$	5 $ЕД_{50}$	10 $ЕД_{50}$
Мозок	0,76 ± 0,02	0,74 ± 0,03	0,78 ± 0,02	0,81 ± 0,03
Серце	0,40 ± 0,08	0,39 ± 0,04	0,37 ± 0,06	0,37 ± 0,02
Підшлункова залоза	0,36 ± 0,04	0,32 ± 0,02	0,35 ± 0,08	0,33 ± 0,02
Селезінка	0,55 ± 0,01	0,57 ± 0,06	0,48 ± 0,07	0,50 ± 0,05
Надниркові залози	0,011 ± 0,002	0,013 ± 0,006	0,018 ± 0,003	0,015 ± 0,009
Тимус	0,09 ± 0,02	0,10 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,09 ± 0,01
Нирки	0,32 ± 0,06	0,29 ± 0,02	0,36 ± 0,03	0,34 ± 0,05
Легені	1,03 ± 0,05	1,04 ± 0,05	0,98 ± 0,06	1,12 ± 0,08
Печінка	3,40 ± 0,03	3,6 ± 0,07	3,6 ± 0,09	3,3 ± 0,08

Примітка. P > 0,05 у порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 2

ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІНДОЛІНОРЕНУ ПРОТЯГОМ 90 ДІБ В РІЗНИХ ДОЗАХ (M ± m; n = 10)

Показники			Групи тварин			
			контроль	$ЕД_{50}$	5 $ЕД_{50}$	10 $ЕД_{50}$
Гематологічні показники	Гемоглобін, г/л		123,0 ± 5,2	121,4 ± 1,5	122,6 ± 1,2	131,3 ± 3,4
	Еритроцити, $\times 10^{12}$/л		5,56 ± 0,3	6,2 ± 0,23	5,7 ± 0,16	4,9 ± 0,15
	Лейкоцити, $\times 10^{9}$/л		8,9 ± 2,28	9,2 ± 0,41	9,8 ± 0,2	8,6 ± 0,11
Морфологічний склад лейкоцитів	Лімфоцити		64,4 ± 1,7	61,9 ± 2,3	61,0 ± 0,26	59,7 ± 0,8
	Моноцити		3,0 ± 0,34	3,2 ± 1,73	2,9±0,30	2,8 ± 0,9
	Еозинофіли		1,0 ± 0,36	1,4 ± 0,22	2,0 ± 0,11	1,8 ± 0,56
	Нейтрофіли	Сегменто-ядерні	29,3 ± 2,6	30,5 ± 2,8	31,3 ± 1,6	33,0 ± 2,1
		Паличко-ядерні	2,3 ± 1,2	3,0 ± 1,5	2,8 ± 0,9	2,7 ± 2,3

Примітка. P > 0,05 у порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 3

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІНДОЛІНОРЕНУ ПРОТЯГОМ 90 ДІБ В РІЗНИХ ДОЗАХ (M ± m; n = 10)

Показники	Групи тварин			
	контроль	$ЕД_{50}$	5 $ЕД_{50}$	10 $ЕД_{50}$
Загальний білірубін, мкм моль/л	5,7 ± 1,8	6,0 ± 1,2	6,3 ± 1,7	5,5 ± 1,53
ЛФ, мккат/л	4,20 ± 0,23	4,5 ± 0,22	4,56 ± 0,25	3,92 ± 0,45
АлАТ, мккат/л	0,50 ± 0,020	0,49 ± 0,022	0,52 ± 0,029	0,60 ± 0,052
АсАТ, мккат/л	0,10 ± 0,023	0,09 ± 0,032	0,08 ± 0,027	0,09 ± 0,038
Холестерин, ммоль/л	2,049 ± 0,040	1,889 ± 0,054	1,879 ± 0,025	2,084 ± 0,041
Загальний білок, г/л	70,0 ± 0,1	69,45 ± 1,1	68,32 ± 0,7	67,25 ± 1,3
Сечовина, ммоль/л	5,68 ± 0,18	6,20 ± 0,040	5,75 ± 0,421	6,25 ± 0,07
Глюкоза, ммоль/л	6,1 ± 0,24	6,2 ± 0,35	6,3 ± 0,25	5,8 ± 0,46

Примітка. P > 0,05 у порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 4

ПОКАЗНИКИ ДІУРЕЗУ ЩУРІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІНДОЛІНОРЕНУ ПРОТЯГОМ 90 ДІБ У РІЗНИХ ДОЗАХ (M ± m; n = 10)

Показники	Групи тварин			
	контроль	$ЕД_{50}$	5 $ЕД_{50}$	10 $ЕД_{50}$
Об'єм сечі, мл	0,9 ± 0,04	3,1 ± 0,1*	3,2 ± 0,2*	2,8 ± 0,1*
Густина сечі	1,006 ± 0,23	1,016 ± 0,14	1,013 ± 0,45	1,014 ± 0,30
pH сечі	6,49 ± 0,09	6,70 ± 0,08	6,60 ± 0,06	6,36 ± 0,05

Примітка. * — P < 0,05 у порівнянні з контрольною групою.

вказували частота серцевих скорочень та інші показники електрокардіограми, які достовірно не відрізнялись від контрольної групи.

Результати дослідження складу периферичної крові піддослідних тварин свідчать про відсутність відмінностей між контрольною та експериментальними групами щодо рівня гемоглобіну, еритроцитів та лейкоцитів (табл. 2).

Аналіз результатів досліджень біохімічних показників сироватки крові щурів показав, що введення індолінорену в усіх вищезазначених дозах не впливає на функціональний стан печінки (табл. 3).

Встановлено, що тривале застосування індолінорену не викликало істотних змін з боку видільної системи. Азот сечовини і сечовина сироватки крові істотно не змінювалися в усі терміни спостереження. Густина сечі як до початку досліду, так і протягом 90 діб не відхилялась від норми і складала у середньому 1,006–1,017. Білок у сечі тварин усіх досліджуваних груп не виявлений. Показники діурезу тварин дослідної групи статистично вірогідно відрізнялися від вихідних даних контрольної групи (табл. 4).

При патоморфологічному дослідженні органів щурів контрольної та дослідної групи структурних змін серця, печінки, нирок, селезінки, легень, надниркових залоз не виявлено.

ВИСНОВКИ

Індолінорен за класифікацією Сидорова К.К відноситься до VI групи відносно нешкідливих речовин ($ЛД_{50}$ індолінорену при внутрішньоочеревинному введенні складає 4000 мг/кг для мишей та 3333 мг/кг — для щурів), не чинить негативного впливу на органи та системи в хронічному експерименті.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Доклінічне дослідження лікарських засобів: [метод. рекоменд.] / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
2. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. — С.Пб.: ФОЛИАНТ, 2003. — 429 с.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической диагностике. — Мн: Бєларусь, 2000. — Т. 1. — 494 с.
4. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.О. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова]. — К.: Авіценна, 2002. — 156 с.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — 315 с.
6. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47-57.
7. Штрыголь С.Ю. Побочное действие диуретиков / С.Ю. Штрыголь // Провизор. — 2003. — №19. — С. 30-33.

УДК 615.243.2.57.089.5.00.5

Т.И. Тюпка, А.Ю. Маркина, Н.Н. Кононенко, С.В. Колесник

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ИНДОЛИНОРЕНА

Приведены результаты экспериментального изучения острой и хронической токсичности индолинорена (нового ацилированного производного 2-оксоиндолина). Установлено, что по классификации Сидорова К.К. исследуемое соединение относится к VI группе относительно безвредных веществ. При длительном применении (3 месяца) индолинорена негативного влияния на органы и системы не обнаружено.

Ключевые слова: острая токсичность; хроническая токсичность; 2-оксоиндолин

UDC 615.243.2.57.089.5.00.5

T.I. Tyupka, A.Yu. Markina, N.M. Kononenko, S.V. Kolisnyk

STUDYING OF ACUTE AND CHRONIC TOXICITY OF INDOLINOREN

The results of experimental studying of sharp and chronic toxicity of indolinoren (new derivative of 2-oxoindolin) have been presented. It has been established that on Sidorov's K.K. substance investigated concerns to VI group of harmless substances. By prolonged application (during 3 months) of indolinoren negative influence on organs and all systems was not found.

Key words: sharp toxicity; chronic toxicity; 2-oxoindolin

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

Надійшла до редакції:
28.04.2011

УДК 615.451.16::581.45:54.02:54-116

И.В. Трутаев

Національний фармацевтичний університет

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОЛИГОПЕПТИДОВ

Проведены исследования по оценке острой токсичности синтетических олигопептидов (тимогена, неогена и седатина). Изучение острой токсичности синтетических олигопептидов (тимогена, неогена и седатина) проведено на двух видах животных (белых мышах и крысах) в соответствии с требованиями к доклиническому изучению новых лекарственных средств при внутрибрюшинном введении препаратов. Экспериментально доказано, что ни один из препаратов, ни в одной из испытанных доз не проявил общетоксического действия и не вызвал гибели животных. Исследуемые синтетические олигопептиды (тимоген, неоген и седатин) по классификации К.К.Сидорова относятся к классу безвредных веществ. ЛД$_{50}$ тимогена, неогена и седатина при внутрибрюшинном введении установить не удалось, ЛД$_{50}$ > 10000 мг/кг ЛД$_{50}$.

Ключевые слова: острая токсичность; синтетические олигопептиды; седатин; тимоген; неоген

ВСТУПЛЕНИЕ

С интенсификацией животноводства усложняется и сфера его ветеринарного обслуживания. Болезни продуктивных животных стали разнообразнее и сложнее. Они трудно поддаются профилактике и терапии классическими путями. В настоящее время актуальной проблемой в ветеринарии является увеличение количества и разнообразия фармакологических средств. Новые перспективы в этом направлении открывает создание фармакологических препаратов для поддержания продуктивного здоровья сельскохозяйственных животных [3, 7, 11].

За последние 20–25 лет экспериментальных и клинических фармакологов заинтересовали вначале природные, выделенные из тканей животных, а затем ресинтезированные и модифицированные олигопептиды, обладающие широким спектром биологической активности в плане повышения и восстановления защитно-приспособительных возможностей организма. К настоящему времени получены и в той или иной мере биологически охарактеризованы десятки различных синтетических олигопептидов. Наиболее близки и перспективны к широкому использованию в ветеринарной медицине синтетические аналоги природных олигопептидов — тимоген, неоген и седатин [2, 5, 7, 9].

Тимоген — L-глутамил-L-триптофан натриевая соль — синтетический аналог дипептида, ранее выделенного из тимуса, а точнее из его нативного препарата тималина [5, 6, 11].

Неоген представляет собой модифицированный тимоген, в который введён изолейцил. Это трипептид — L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевая соль [5, 6].

Седатин представляет собой пентапептид, близкий по структуре к концевой группе гормона роста. Его особенностью является то, что наряду с четырьмя левовращающими он содержит одну правовращающую аминокислоту. Это L-аргинил-L-тирозил-D-аланил-L-фенилаланил-L-глицин натриевая соль [5, 6, 10].

Учитывая недостаточную изученность синтетических олигопептидов в биологии, фармакологии и медицине и почти полное отсутствие сведений о них в ветеринарной науке, прежде чем изучать общебиологическую и фармакологическую активность этих средств целесообразным является изучение их токсикологических свойств. Целью нашей работы стало проведение исследования по оценке острой токсичности синтетических олигопептидов [1, 2, 3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценку острой токсичности изучаемых синтетических олигопептидов (тимогена, неогена и седатина) проводили на белых мышах в соответствии с требованиями к доклиническому изучению новых лекарственных средств при внутрибрюшинном введении препаратов [1, 8].

С этой целью подобрано 144 особей самцов белых беспородных мышей со средней массой тела

© И.В. Трутаев, 2011

20,0 ± 2,0 г. В трёх опытах по каждому препарату 48 животных были распределены на 6 групп по 8 животных в каждой. Животным опытных групп вводили однократно внутрибрюшинно растворы испытуемых препаратов из расчёта доз: 250; 500; 1000,0; 5000 и 10000 мкг/кг. Эти дозы превосходили предполагаемые лечебные в 25–1000 раз. Особям контрольных групп вводили внутрибрюшинно стерильный физиологический раствор.

С целью оценки видовой чувствительности к препаратам были выполнены исследования и на другом виде животных — нелинейных белых крысах массой 200,0 ± 10,0 г.

На белых крысах изучена острая токсичность неогена и седатина при внутрибрюшинном введении в дозах: 250; 500; 1000,0; 5000 и 10000 мкг/кг. В группах было по 5 животных, всего 60 особей-самцов линии Wistar. Опыты проведены по той же методике, что и на белых мышах.

Наблюдения за общим состоянием и поведением животных проводили в течении 14 дней [1, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам первого опыта установлено, что ни один из препаратов, ни в одной из испытанных доз не проявил общетоксического действия и не вызвал гибели мышей (табл. 1).

В течение первого часа эксперимента происходили изменения в поведении животных. Они были обусловлены процессом инъекции и выражались в незначительном беспокойстве, возбуждении. Затем эти признаки исчезли бесследно и не появлялись на протяжении всего срока ежедневных экспериментальных наблюдений. У мышей не регистрировали изменение аппетита, питьевой возбудимости и появления других нефизиологичных признаков. Исключением было применение седатина в дозах 5000,0 и 10000,0 мкг/кг.

В табл. 2 приведена сравнительная характеристика поведенческой реакции мышей в течение первых 5-ти часов наблюдений, которым вводили тимоген и седатин в дозе 10000,0 мкг/кг.

Установлено, что если под влиянием тимогена в течение первого часа (как в контрольной группе, так и под влиянием неогена) происходило некоторое возбуждение двигательной активности и тактильной чувствительности мышей, то седатин действовал в обратном направлении.

Уже во второй половине первого часа животные успокоились, а затем в течение вторых 2-х с половиной часов становились менее подвижными по сравнению с группой контрольной патологии. К 5-му часу наблюдений животные не отличались по группам.

На протяжении всего срока эксперимента наблюдали полное отсутствие клинических признаков интоксикации как у контрольных, так и у опытных животных всех групп.

Таким образом, проведённые опыты на белых мышах показали практическую нетоксичность

Таблица 1

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НЕОГЕНА ДЛЯ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Доза препарата, мкг/кг	n	Из них погибло	Клиника интоксикации	Изменения в поведении
Контрольная патология	8	0	Отсутствует	Наблюдались
250,0	8	0	Отсутствует	Наблюдались
500,0	8	0	Отсутствует	Наблюдались
1000,0	8	0	Отсутствует	Наблюдались
5000,0	8	0	Отсутствует	Наблюдались
10000,0	8	0	Отсутствует	Наблюдались

Таблица 2

ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ МЫШЕЙ, КОТОРЫМ ПРИМЕНЯЛИ ТИМОГЕН И СЕДАТИН В ДОЗЕ 10000,0 МКГ/КГ

Часы после введения препаратов	Реакция					
	нормальная		возбуждение		угнетение	
	тимоген	седатин	тимоген	седатин	тимоген	седатин
1	+	–	+	–	–	±
2	0	–	0	–	–	+
3	0	±	0	–	–	+
4	0	±	0	–	–	±
5	0	0	0	–	–	0

Примечание: 0 — норма; + возбуждение; – угнетение; ± между нормой, возбуждением или угнетением.

синтетических олигопептидов в диапазоне испытанных доз.

Во втором опыте на крысах экспериментально установлено, что внутрибрюшинные инъекции физраствора и олигопептидов вызывали некоторое возбуждение животных, которое проходило без последствий в течение 0,5–1,0 часа. За весь период наблюдений крысы контрольных групп не отличались от опытных. Исключением было лишь применение седатина в дозе 10000,0 мкг/кг, когда препарат в течение первых 3–4 часов вызывал замедление подвижности и уменьшение тактильной чувствительности. К 5-му часу эти признаки исчезали, и опытные животные не отличались от животных группы контрольной патологии.

Выявлены особенности влияния синтетических олигопептидов на белых мышей и крыс. Так, ди- и трипептиды даже в очень больших дозах не вызывают вообще клинических признаков взаимодействия с организмом, тогда как введение пентапептида седатина в высоких дозах сопровождалось некоторым угнетением подвижности и тактильной чувствительности.

Установлено, что при внутрибрюшинном введении крысам максимально допустимых доз синтетических олигопептидов на протяжении 14 дней не наблюдали признаков интоксикации, понижения двигательной активности и гибели животных. В конце срока наблюдения все животные оставались подвижными и бодрыми.

Таким образом, проведённые опыты с тимогеном, неогеном и седатином на 2 видах животных в широком диапазоне доз (250; 500; 1000,0; 5000 и 10000 мкг/кг) показали, что изучаемые синтетические олигопептиды по классификации К.К. Сидорова относятся к классу безвредных веществ [4]. $ЛД_{50}$ тимогена, неогена и седатина при внутрибрюшинном введении установить не удалось, $ЛД_{50} > 10000$ мг/кг $ЛД_{50}$.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментально доказано, что ни один из синтетических олигопептидов (тимоген, неоген, седатин) ни в одной из испытанных доз (250; 500; 1000,0; 5000 и 10000 мкг/кг) при внутрибрюшинном введении не проявил общетоксического действия и не вызвал гибели животных.
2. Установлено, что изучаемые синтетические олигопептиды по классификации К.К. Сидорова относятся к классу безвредных веществ.
3. В результате опыта $ЛД_{50}$ тимогена, неогена и седатина при внутрибрюшинном введении животным установить не удалось, $ЛД_{50} > 10000$ мг/кг $ЛД_{50}$.
4. Синтетические олигопептиды (тимоген, неоген и седатин) являются перспективными нетоксичными фармакологическими средствами.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекоменд.] / Под ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
2. Малинин В.В. Механизмы действия синтетических пептидных тимомиметиков: автореф. ... доктора мед. наук. — С.Пб., 2001. — 35 с.
3. Мещеряков Н.П. Сравнительная экспериментальная фармакология и клиническое применение адаптогенов в ветеринарии: дис. ... доктора ветер. наук. — Воронеж, 2004. — 458 с.
4. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикол. новых пром. хим. веществ. — М.: Медицина, 1973. — Вып. 13. — С. 47-57.
5. Трутаев И.В. Липидный обмен у животных и влияние на него синтетического олигопептида седатина / И.В. Трутаев, В.С. Бузлама // Сб. тр.: Современные проблемы ветеринарной терапии и диагностики болезней животных. Матер. юбилейной Междунар. научно-практ. конф. ветеринарных терапевтов и диагностов, посвящ. 90-летию со дня рожд. Кабыша А.А. — Троицк, 17–19 мая 2007. — Троицк, 2007. — С.110–111.
6. Фатеева Л.В. Механизмы стресс-протекторного действия коротких пептидов у крыс разного возраста: дис. ... канд. мед. наук. — С.Пб., 2002. — 144 с.
7. Шахов А.Г. Концепция эколого-адаптационной теории возникновения, развития массовой патологии и защиты здоровья животных в сельскохозяйственном производстве / А.Г. Шахов, В.С. Бузлама, В.Т. Самохин и др. — М.: Росинформагротех, 2000. — 41 с.
8. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ / Г.В. Пастушенко, Л.Б. Марушный, А.А. Жуков и др. // Гигиена и санитария. — 1995. — № 6. — С. 46–48.
9. Birkmayer W. Increased life expectancy resulting from L. Deprenyl addition to Madopar treatment in Parkinson`s disease: a long-term study / W. Birkmayer, J. Knoll, P. Rieder // J. Neurol. Transmiss. — 1985. — Vol. 64. — P. 113–127.

10. Wierenga P.K. Enhanced selectivity of hyperthermic purging of human progenitor cells using Goralatide, an inhibitor of cell cycle progression / P.K. Wierenga, M.K. Brenner, A.W. Konings // Bone Marrow Transpl. — 1998. — Vol. 21. — P. 73–78.

11. Zamora R. Comparatovo antioxidant effectiventss of dietary в-carotene, vitamin E, selenium and coenzyme Q in rat erythrocytes and plasma / R. Zamora, F.J. Hidalgo, A.L. Tappel // J. Nutr. — 1991. — Vol. 121, №1. — P. 50–56.

УДК 615.451.16:581.45:54.02:54-116

І.В. Трутаєв

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ СИНТЕТИЧНИХ ОЛІГОПЕПТИДІВ

Проведені дослідження з оцінки гострої токсичності синтетичних олігопептидів (тимогену, неогену та седатину). Дослідження гострої токсичності синтетичних олігопептидів (тимогену, неогену та седатину) проведено на двох видах тварин (білих мишах і щурах) відповідно до вимог з клінічного вивчення нових лікарських засобів при внутрішньоочеревинному введенні препаратів. Експериментально доведено, що жоден із препаратів в жодній із досліджених доз не проявляв загальнотоксичної дії та не викликав загибелі тварин. Досліджувані синтетичні олігопептиди (тимоген, неоген і седатин) по класифікації К.К. Сидорова відносяться до класу нешкідливих речовин. $ЛД_{50}$ тимогену, неогену і седатину при внутрішньоочеревинному введенні встановити не вдалося, $ЛД_{50} > 10000$ мг/кг.

Ключові слова: гостра токсичність; синтетичні олігопептиди; седатин; тимоген; неоген

UDC 615.451.16: :581.45:54.02:54-116

I.V. Trutaev

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF ACUTE TOXICITY OF SYNTHETIC OLIGOPEPTIDES

Study of the acute toxicity of synthetic oligopeptides (thymogen, neogene and sedatin) hase been conducted. Study of the acute toxicity of synthetic oligopeptides (thymogen, neogene and sedatin) has been performed on two species of animals (white mices and rats) in accordance with the requirements to preclinical studies of new drugs for intraperitoneal administration.

Experimentally it is proved that any of the drugs, any of the doses tested showed no general toxic action and did not cause animal's death. Synthetic oligopeptides investigated (thymogen, neogene and sedatin) by classification K.K. Sidorov's belong to harmless substances. LD_{50} of thymogen, neogene and sedatin by intraperitoneal administration could not be established, $LD_{50} > 10000$ mg/kg.

Kay words: acute toxicity; synthetic oligopeptides; sedatin; thymogen; neogene

Адреса для листування:
61020, м. Харків,вул. Крилова, 8.
Кафедра біології, фізіології та анатомії людини
Тел. (057) 733-17-58

Надійшла до редакції:
30.05.2011

УДК 582.616/342:518.647

Е.М. Вашкеба, Л.С. Фіра

Ужгородський національний університет

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ПІДБІР МІНІМАЛЬНО ДІЮЧОЇ ДОЗИ ЕКСТРАКТУ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ХРІНУ ЗВИЧАЙНОГО НА МОДЕЛІ ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО ГЕПАТИТУ

Наведені результати підбору ефективної дози густого екстракту з листя хріну звичайного на моделі парацетамолового гепатиту, яка в подальшому буде використовуватися для доведення антиоксидантних та гепатопротекторних властивостей даної лікарської форми з метою введення її в практичну медицину.

Ключові слова: густий екстракт з листя хріну звичайного; парацетамоловий гепатит; перекисне окиснення ліпідів; антиоксидантна система

ВСТУП

Останнім часом помітно зросла цікавість до рослинних гепатопротекторів. Це зрозуміло, оскільки фітогепатопротектори мають багато переваг перед синтетичними препаратами: вони впливають одразу на кілька патогенетичних ланок захворювання, безпечні, діють м'яко, добре сприймаються, характеризуються вигідними фармакоекономічними показниками [5].

Для лікування токсичних та медикаментозних гепатитів широко використовують препарати рослинного та синтетичного походження [7]. Печінка доволі часто є об'єктом хімічної агресії, оскільки більшість токсикантів має гепатотропну спрямованість своєї токсичної дії чи метаболізується в ній (Боднар Я.Я. та ін., 2000; Волков К.С., 2000; Стеченко Л.А., 2002). Найбільш частою причиною хімічних пошкоджень печінки є лікарські засоби, серед яких вирізняється парацетамол, який застосовується мільйонами людей [6].

Нашу увагу привернула лікарська форма з листя хріну звичайного — густий екстракт на 70° етиловому спирті. Ми використали його для корекції метаболічних порушень за умов парацетамолового ураження печінки. Для проведення досліджень необхідно було підібрати діючу дозу екстракту.

Метою даної роботи був вибір мінімально діючої дози екстракту з листя хріну звичайного на моделі парацетамолового гепатиту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалом дослідження слугували білі безпородні щури-самці масою тіла 160–180 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію.

© Е.М. Вашкеба, Л.С. Фіра, 2011

Для дослідження ми обрали дози екстракту 100 мг/кг, 150 мг/кг та 200 мг/кг маси тіла тварин.

У процесі виконання роботи вивчали розвиток процесів ліпопероксидації в уражених тварин і стан ферментативної ланки антиоксидантного захисту через 2 доби після потрапляння до організму парацетамолу. Інтенсивність процесів перекисного окиснення вивчали за вмістом ТБК-АП [1], стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю каталази [3] та вмістом відновленого глутатіону [8], стан плазматичних мембран гепатоцитів — за активністю амінотрансфераз [2]. Результати піддавали статистичній обробці з використанням критерію Стьюдента. Зміни вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що через 48 годин з моменту ураження щурів парацетамолом активуються процеси перекисного окиснення ліпідів, про що свідчить збільшення в сироватці крові та печінці щурів вмісту ТБК-активних продуктів (табл.). Відмічено зростання даного показника у сироватці крові в 2,4 рази, у печінці уражених тварин — у 2,5 рази ($p < 0,05$).

Після введення в уражений організм екстракту з листя хріну ми спостерігали зниження вмісту продуктів перекисного окиснення як у сироватці крові, так і в печінці дослідних тварин. Найбільш ефективний вплив на цей показник проявила доза екстракту 200 мг/кг маси тіла. Введення дози 100 мг/кг виявилось неефективним, вміст ТБК-активних продуктів не знижувався. Після застосування дози 150 мг/кг для корекції окиснювальних процесів ми відмітили

позитивний вплив її на даний показник в обох досліджуваних тканинах. Вміст продуктів ліпопероксидації при застосуванні дози 150 мг/кг маси тіла знижувався у сироватці крові на 90%, у печінці — на 53 % ($p < 0,05$).

При дослідженні показників антиоксидантної системи нами встановлено значне їх зниження після отруєння щурів парацетамолом.

В уражених тварин активність каталази в сироватці крові знизилась на 31% після потрапляння препарату в організм, вміст відновленого глутатіону знизився на 25%. Аналогічна тенденція до зниження активності цих ферментів відмічалась і в печінці тварин через 48 годин від початку експерименту. Активність каталази виявилась на 29% нижче за рівень інтактних щурів, вміст відновленого глутатіону — на 27% нижче за норму.

Для відновлення функціонування антиоксидантної системи нами було використано екстракт з надземної частини хріну в дозах 100 мг/кг, 150 мг/кг та 200 мг/кг маси тіла щурів.

Після введення 100 мг/кг екстракту спостерігалась тенденція до незначного підвищення активності каталази, але достовірних змін не відмічено ($p > 0,05$). Достовірно підвищилась активність даного ферменту в сироватці крові після застосування дози 150 мг/кг. Доза 200 мг/кг теж проявила ефективний вплив на цей показник (рис.).

У печінці уражених тварин при застосуванні вищенаведених доз екстракту (150 мг/кг та 200 мг/кг) значно підвищилась активність досліджуваного ензиму в порівнянні з тваринами, які його не отримували.

Важливою ланкою захисту клітини від переокиснення є глутатіонова система, яка включає ферменти глутатіонредуктазу та глутатіонпероксидазу, а також неферментативний комплекс — відновлений глутатіон.

Ми вивчили вміст відновленого глутатіону в тканинах уражених щурів.

Після введення в організм парацетамолу вміст ВГ у сироватці крові знизився на 25%, у печінці — на 27%.

Таблиця

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ЩУРІВ, УРАЖЕНИХ ПАРАЦЕТАМОЛОМ ТА ВПЛИВ НА НИХ РІЗНИХ ДОЗ ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ХРІНУ ЗВИЧАЙНОГО ($M \pm m$; $n = 6$)

Показники	Групи тварин				
	інтактні	уражені	уражені + 100 мг екстракту	уражені + 150 мг екстракту	уражені + 200 мг екстракту
Сироватка крові					
ТБК-АП, мкмоль/л	2,60 ± 0,05	6,20 ± 0,07*	5,95 ± 0,15	3,85 ± 0,06**	3,15 ± 0,12**
Каталаза, мкат/л	7,80 ± 0,30	5,40 ± 0,19*	5,90 ± 0,21	6,82 ± 0,13**	7,25 ± 0,15**
ВГ, ммоль/л	4,75 ± 0,15	3,55 ± 0,12*	3,90 ± 0,11	4,40 ± 0,13**	4,60 ± 0,13**
АлАТ, мкмоль/л год	0,25 ± 0,02	0,42 ± 0,03*	0,39 ± 0,03	0,32 ± 0,02**	0,30 ± 0,04**
АсАТ, мкмоль/л год	0,36 ± 0,03	0,48 ± 0,03*	0,47 ± 0,02	0,40 ± 0,02	0,38 ± 0,03
Печінка					
ТБК-АП, мкмоль/кг	0,75 ± 0,03	1,90 ± 0,04*	1,75 ± 0,08	1,50 ± 0,03**	0,90 ± 0,07**
Каталаза, мкат/кг	10,30 ± 0,15	7,35 ± 0,13*	8,00 ± 0,12	9,15 ± 0,17**	9,80 ± 0,15**
ВГ, ммоль/кг	4,15 ± 0,11	3,05 ± 0,12*	3,25 ± 0,11	3,82 ± 0,11**	4,10 ± 0,13**
АлАТ, мкмоль/кг год	0,70 ± 0,04	0,95 ± 0,03*	0,87 ± 0,04	0,78 ± 0,05**	0,75 ± 0,04**
АсАТ, мкмоль/кг год	0,82 ± 0,03	1,02 ± 0,04*	0,98 ± 0,05	0,92 ± 0,04	0,90 ± 0,03

Примітка: * — достовірні зміни між інтактними та ураженими тваринами;
** — достовірні зміни між ураженими та лікованими тваринами

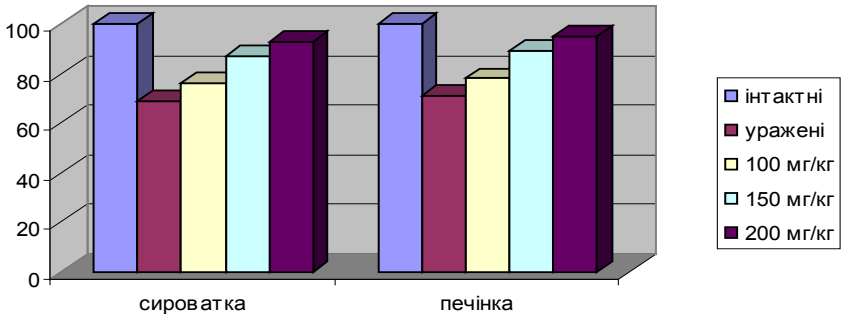


Рис. *Активність каталази у сироватці крові та печінці щурів, отруєних парацетамолом, та після корекції екстрактами з листя хріну звичайного,%.*

Використання густого екстракту з надземної частини хріну призвело до підвищення рівня цього показника. Найбільш ефективний вплив проявила доза 200 мг/кг, хоча при застосуванні дози 150 мг/кг вміст відновленого глутатіону в сироватці крові становив 93% від рівня норми і в печінці — 92%. Зміни відмічені як вірогідні ($p < 0,05$) в порівнянні з ураженими тваринами. Доза 100 мг/кг виявилась неефективною для даного показника.

Активація процесів перекисного окиснення ліпідів призводить до нагромадження токсичних продуктів метаболізму парацетамолу в печінці щурів, які є цитотоксичними і призводять до порушення структури та зміни проникності мембран гепатоцитів.

Нами вивчена активність амінотрансфераз у тварин котрольної та дослідних груп. Відомо, що ці ферменти є органоспецифічними для печінки і містяться в цитоплазмі гепатоцитів. Порушення проникності мембран останніх викликає збільшення їх активності в сироватці крові.

Через 48 годин після отруєння щурів парацетамолом ми відмітили зростання активності АлАТ у 1,7 рази, АсАТ — у 1,3 рази в сироватці крові. У печінці спостерігалась аналогічна тенденція до підвищення активності цих ферментів — АлАТ у 1,35 рази, АсАТ — у 1,24 рази.

Виникла потреба застосувати досліджуваний екстракт для корекції активності амінотрансфераз. Введення в уражений організм екстракту в дозі 100 мг/кг призвело до незначного зниження активності обох ферментів як у сироватці крові, так і в печінці. Це зниження не було достовірним ($p > 0,05$). Ефективний вплив на дані ензими проявила доза екстракту 150 мг/кг маси тіла. При її введенні до ураженого організму активність АлАТ в сироватці крові знизилась на 40%, у печінці — на 24%. Дослідження активності АсАТ після застосування екстракту показало її зниження на 22% у сироватці крові і на 8% у печінці щурів у порівнянні з ураженими тваринами. Використана нами доза екстракту 200 мг/кг маси тіла була найбільш ефективною. Після її введення в уражений організм активність амінотрансфераз прийшла до норми.

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження показали, що мінімально діючою дозою за умов парацетамолового гепатиту є доза екстракту 150 мг/кг. У цій дозі екстракт з листя хріну проявляє антиоксидантні та гепатопротекторні властивості, які супроводжуються відновленням проникності плазматичних мембран гепатоцитів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. — 1988. — №11. — С. 41-43.
2. Біологічна хімія: [лабораторний практикум] / За заг. ред. проф. Я.І. Гонського. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — 287 с.
3. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. — 1988. — №1. — С. 16-19.
4. Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность / С.В. Моисеев // Клин. фармакол. и тер. — 2005. — №14 (1). — С. 10-14.
5. Перспективные направления в области изучения лекарственных растений и создания отечественных фитопрепаратов / В.Н. Ковалёв, В.С. Кисличенко, И.А. Журавель и др. // Провизор. — 1999. — №12. — С. 39-40.
6. Посохова К.А. Вплив тіотриазоліну та ацетилцистеїну на стан печінки при її ураженні парацетамолом / К.А. Посохова, А.С. Вольська, І.А. Демчук //Запорожский мед. журн. — 2010. — Т. 12, №5. — С. 44-48.
7. Сур С., Гриценко О. Проблеми та перспективи розробки і впровадження сучасних лікарських засобів рослинного походження // Ліки України. — 2002. — №4. — С. 47-49.
8. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups / G.L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. — 1959. — №82. — P. 70-77.

УДК 582.616/342:518.647

Э.М. Вашкеба, Л.С. Фира

ПОДБОР МИНИМАЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩЕЙ ДОЗЫ ЭКСТРАКТА ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ХРЕНА ОБЫКНОВЕННОГО НА МОДЕЛИ ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО ГЕПАТИТА

Приведены результаты подбора эффективной дозы густого экстракта из листьев хрена обыкновенного на модели парацетамолового гепатита, которая в дальнейшем будет использоваться для подтверждения антиоксидантных и гепатопротекторных свойств данной лекарственной формы с целью введения ее в практическую медицину.

Ключевые слова: хрен обыкновенный; густой экстракт; парацетамоловый гепатит; минимально действующая доза

UDC 582.616/342:518.647

E. M. Vashkeba, L.S. Fira

SELECTION OF MINIMUM SERVING DOSE OF EXTRACT FROM THE OVERGROUND PART OF HORSERADISH ON THE MODEL OF HEPATITIS PARACETAMOL

The results of selecting of effective dose of extract from the leaves of horseradish on the model of paracetamol hepatitis, which subsequently will be used to prove the antioxidant and hepatoprotective properties of the dosage form with a view to introducing this substance into medical practice.

Key words: horseradish vulgaric; thick extract; paracetamol hepatitis; minimally active dose

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

Надійшла до редакції:
12.05.2011

УДК 615.272.4: 615.451.1: 616.5-001.17

О.В. Ткачова, Л.В. Яковлєва, О.М. Горбань

Національний фармацевтичний університет

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВМІСТУ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ КОРИ ДУБА У СКЛАДІ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ МАЗІ

Наведені результати експериментального обґрунтування оптимальної концентрації діючого компоненту у складі нової мазі — густого екстракту кори дуба (ГЕКД). Встановлено, що серед мазей з 1%, 2%, 3% і 5% вмістом ГЕКД більшу ефективність за антиексудативною дією виявила 3% мазь. Нова мазь була вибрана для подальших досліджень і отримала назву «Біофлорин». За антиексудативною активністю мазь «Біофлорин» перевищила активність препарату порівняння мазі «Альгофін» у 2,5 рази.

Ключові слова: фармакологічне дослідження; мазь; протизапальна активність

ВСТУП

Збільшення кількості гнійно-запальних процесів м'яких тканин, інфікованих післяопераційних ускладнень, побутових і виробничих травм, дорожньо-транспортного травматизму викликають особливу увагу лікарів і провізорів та стимулюють пошук нових ефективних засобів, що забезпечують лікувальний вплив на основні ланки ранового процесу [3].

В останнє десятиріччя в усьому світі спостерігається підвищений інтерес практичної медицини до лікарських препаратів рослинного походження. Ця тенденція чітко прослідковується не тільки у країнах, які традиційно широко використовують природну сировину (Індія, Китай, В'єтнам та ін.), але й у країнах з високорозвиненою хіміко-фармацевтичною промисловістю (США, Німеччина, Франція, Японія, Україна, Росія та ін.). До важливих особливостей фітопрепаратів відносять їх комплексний характер дії, що визначається полікомпонентним складом біологічно активних речовин. Тому вони є незамінними при патологічних станах та станах, які супроводжуються запальними процесами: альтерацією та ексудацією тканин, нагноєнням, інтоксикацією.

Зважаючи на обмежений асортимент ранозагоювальних мазей, що містять діючі речовини природного походження, та наявність достатньої сировинної бази, вченими фармацевтичної фірми «Лабораторія Ірис» була створена нова комбінована ранозагоювальна мазь, призначена для застосування в терапії II фази ранового процесу. До складу препарату введено два діючі компоненти: густий екстракт кори дуба (ГЕКД), який має протизапальну, антимікробну, репаративну, антиоксидантну та в'яжучу дію [8, 11], та ефірну олію коріандра, якій притаманні антиоксидантні, протизапальні, антимікробні властивості і здатність поліпшувати реологічні властивості крові [2, 5, 6, 7, 9, 10]. Розробку технології та складу основи нової мазі проведено на кафедрі технології ліків НФаУ доц. Н.В.Хохленковою та асп. М.В.Буряк під керівництвом завідувача кафедри, проф. Т.Г.Ярних [1].

Мета даної роботи — експериментальне обґрунтування вибору концентрації ГЕКД у складі нової мазі, призначеної для місцевого лікування ран у II-й та III-й фазах ранового процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою вибору оптимальної концентрації діючої речовини ГЕКД у досліджуваних композиціях препаратів була використана модель термічного запалення лапи у щурів. Дослідження проводили на 36 щурах самцях масою 180–200 г. Запалення відтворювали шляхом занурення на 5 с правої задньої лапи щурів у гарячу воду з температурою 66,5 ± 0,5°С. Перед відтворенням термічного опіку у тварин вимірювали вихідні онкометричні показники лапи за допомогою механічного онкометра за А.С. Захаревським. Використовували 6 груп тварин: позитивний контроль, тварин цієї групи не лікували, 4 дослідні групи, в яких використовували мазі з різною концентрацією ГЕКД, і препарат порівняння мазь «Альгофін» виробництва ВАТ «Лісохімік». Мазь «Альгофін» є аналогом нової мазі

© О.В. Ткачова, Л.В. Яковлєва, О.М. Горбань, 2011

за лікарською формою, фармакологічною дією, показаннями до застосування та за природним походженням діючих речовин.

Мазі наносили щурам на обпечену лапу в умовно-терапевтичній дозі 20 мг/см^2 2 рази: відразу після відтворення патології та через 2 години. Протизапальну активність препаратів визначали на 1-шу, 3-тю, 5-ту та 24-ту години після відтворення термічного запалення у щурів. Активність препаратів оцінювали за спроможністю знижувати набряк у порівнянні з групою ПК за формулою:

$$ПА = \frac{Р_{пк} - Р_{д}}{Р_{пк}} \times 100\,\%,$$

де: ПА — протизапальна активність;
Рпк — середня різниця між набряклою лапою та її вихідним розміром у групі ПК, мм;
Рд — середня різниця між набряклою лапою та її вихідним розміром у дослідній групі, мм.

За величиною показників протизапальної активності мазей у різні терміни доби визначали середню активність препарату протягом 24 годин.

Композиції мазей були створені на емульсійній основі типу олія-вода, що має помірну осмотичну активність (85%), яка задовольняє медико-біологічним вимогам до мазей для лікування II-ї та III-ї фаз ранового процесу [1]. Всі досліджувані зразки препаратів містили різну концентрацію ГЕКД (1%, 2%, 3%, 5%) та 0,5% ефірної олії коріандру. Вибір концентрації ефірної олії (ЕО) коріандру був проведений емпіричним шляхом за даними літератури, згідно з якими оптимальними концентраціями ЕО у складі лікарських засобів для місцевого використання є 0,5–1,0% [2].

Отримані результати досліджень обробляли статистично, використовуючи критерій Ньюмена-Кейлса [3] та стандартний пакет статистичних програм Statistica 4.3. При застосуванні методів математичної статистики був прийнятий рівень значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пригнічення процесу запалення при лікуванні ранового процесу засобами місцевої дії спрямоване на ліквідацію набряку і відновлення порушеної мікроциркуляції, що в свою чергу, сприятиме більш швидкому відновленню ушкоджених тканин.

Результати дослідження з вибору оптимальної за протизапальною активністю композиції з різною концентрацією ГЕКД (1%, 2%, 3%, 5%) наведені в таблиці. Згідно з отриманими результатами дослідження більш активною на моделі термічного запалення у щурів виявилась мазь 3% концентрації ГЕКД, яка на різних термінах дослідження проявила більш виразну антиексудативну активність. За середньою протизапальною активністю 3% мазь перевищила активність 1% мазі в 10 разів, 2% мазі — в 1,7 рази, 5% мазі — в 1,5 рази та активність мазі «Альгофін» — в 2,5 рази.

Основними діючими речовинами ГЕКД є дубильні речовини: катехіни, гало — та елаготаніни, які обумовлюють в'яжучу, протизапальну, антимікробну, антиоксидантну, мембраностабілізувальну та репаративну дію [8, 11]. За рахунок взаємодії дубильних речовин з білками тка-

Таблиця

ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ МАЗЕЙ З РІЗНОЮ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ ГЕКД НА МОДЕЛІ ТЕРМІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ЛАПИ У ЩУРІВ, n = 6

Динаміка розвитку запалення, год		Групи тварин					
		позитивний контроль	мазь з 1% вмістом ГЕКД	мазь з 2% вмістом ГЕКД	мазь з 3% вмістом ГЕКД	мазь з 5% вмістом ГЕКД	мазь «Альгофін»
1–а	ΔV	11,67 ± 1,02	11,33 ± 2,36	7,50 ± 1,41	8,50 ± 1,63	8,67 ± 1,73	9,17 ± 0,79
	АА,%	–	2,9	35,7	25,0	23,5	21,4
3–а	ΔV	29,17 ± 3,38	25,50 ± 2,13	23,83 ± 5,41	12,50 ± 2,90*/**	16,17 ± 3,11*	24,50 ± 3,58
	АА,%	–	12,6	18,3	57,2	44,6	16,0
5–а	ΔV	21,83 ± 1,60	25,50 ± 1,73	18,33 ± 3,90	14,17 ± 3,63	17,50 ± 4,06	21,33 ± 1,61
	АА,%	–	–	16,0	35,1	19,8	2,3
24–а	ΔV	16,57 ± 2,41	18,17 ± 1,08	12,00 ± 3,96	7,67 ± 2,29*	11,67 ± 2,60	12,00 ± 1,98
	АА,%	–	–	27,6	52,6	29,6	27,6
Середня АА,%		–	3,9	24,4	42,5	29,4	16,8

Примітки: 1) * — відмінності статистично значущі щодо групи позитивного контролю, $p < 0,05$;
2) ** — відмінності статистично значущі щодо препарату порівняння мазі «Альгофін», $p < 0,05$;
3) ΔV — різниця між набряклою лапою та її вихідним розміром, мм;
4) АА — антиексудативна активність,%.

нин (альбумінами) утворюється захисна плівка, яка захищає тканини від місцевого подразнення, проникнення інфекції, пригнічує запалення та зменшує біль. За рахунок ущільнення клітинної мембрани під впливом дубильних речовин значно пригнічується ексудативний компонент запальної реакції. Другий діючий компонент нової мазі — ЕО коріандру потенціює антиексудативну активність ГЕКД. За даними літератури ЕО в незначних концентраціях здатні знижувати судинну проникність і стабілізувати мембрани клітин, а також проявляти антиоксидантну та антирадикальну активність [2, 5, 6, 7, 9, 10].

За результатами фармакологічних і технологічних досліджень [1] мазь з 3% концентрацією ГЕКД отримала назву «Біофлорин» і була вибрана для подальших досліджень специфічної фармакологічної активності: антимікробної, протизапальної та репаративної на різних моделях ранового процесу.

ВИСНОВКИ

1. Серед мазей з різною концентрацією густого екстракту кори дуба найбільшу ефективність за антиексудативною дією виявила 3% мазь. Нова мазь, що отримала назву „Біофлорин», за антиексудативною активністю перевищила активність препарату порівняння мазь «Альгофін» у 2,5 рази.
2. Мазь «Біофлорин» була вибрана для подальших досліджень специфічної фармакологічної активності на різних моделях ранового процесу.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Буряк М.В., Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г. Фізико-хімічні дослідження мазі на основі густого екстракту кори дуба // Актуальні питання фарм. і мед. науки та практики. — 2011, вип. XXIV. — №1. — С. 81-82.
2. Николаевский В.В., Еременко А.Е., Иванов И.К. Биологическая активность эфирных масел. — М.: Медицина, 1987. — 144 с.
3. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. — М.:Практика, 1999. — 459 с.
4. Трутяк І.Р. Інфекційні ускладення ран. — Л.: Інтелект плюс, 1999. — 124 с.
5. Шиллер Д., Шиллер К. Ароматерапия / Пер. с англ. — М.: Астрель, 2008. — 384 с.
6. Antioxidant activity of essential oils from various species /M.N.Dang, M.Takascova, D.V.Nguyen, K.Kristianova // Nahrung Food. — 2001. — Vol. 45, №1. — P. 64-66.
7. Comparative evaluation of 11 essential oils of different origin as functional antioxidants, antiradicals and antimicrobials in foods / [G.Sacchetti, S.Maietti, M.Muzzoli, M.Scaglianti et al.] // Food Chem. — 2005. — Vol. 91. — P. 621-632.
8. Oak acorn, polyphenols and antioxidant activity in functional food // J. of Food Engineering. — 2006. — № 74. — P. 416-423.
9. Ruberto G. Antioxidant activity of selected essential oil components in two lipid model systems / G. Ruberto, M. Baratta // Food Chem. — 2002. — Vol. 69, № 1. — P. 167-174.
10 Reuter J. Anti-inflammatory potential of a lipolotion containing coriander oil in the ultraviolet erythema test /[J. Reuter, C. Huyke, F. Casetti, C. Theek et al.] // J. Dtsch. Dermatol. Ges. — 2008. — № 6(10). — P. 847-851.
11 Viriot C. Ellagitannins and lignins in aging of spirits in oak barrels / C. Viriot, A. Scalbert, C. Lapierre // J. Agric. Food Chem. — 1993. — Vol. 41, № 11. — P. 1872-1879.

УДК 615.272.4: 615.451.1: 616.5-001.17

О.В. Ткачева, Л.В. Яковлева, Е.Н. Горбань

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА КОРЫ ДУБА В СОСТАВЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ МАЗИ

Приведены результаты выбора оптимальной действующей концентрации густого экстракта коры дуба в составе мази. Установлено, что среди мазей с 1%, 2%, 3% и 5% содержанием густого экстракта коры дуба более эффективной по антиэкссудативной активности выявилась 3% мазь. Новая мазь получила название «Биофлорин». По антиэкссудативной активности мазь «Биофлорин» превысила активность препарата сравнения мази «Альгофин» в 2,5 раза.

Ключевые слова: фармакологическое изучение; мазь; противовоспалительная активность

UDC 615.272.4: 615.451.1: 616.5-001.17

O.V. Tkachova, L.V. Yakovleva, O.M. Gorban

EXPERIMENTAL GROUNDING OF MAINTENANCE OF THICK EXTRACT OF BARK OF OAK COMPOSITION REPARATIVE OINTMENT

The results of a choice of optimum effective concentration of thick extract of bark of oak in the ointment have been presented. It is established that among ointments with 1%, 2%, 3% and 5% of the thick extract of bark of oak more effective was anti-inflammatory action of 3% ointment. A new ointment got the name «Bioflorin». Antiexudative action of the ointment «Bioflorin» was more effectiv than that of the drug comparison ointment «Algofin» 2,5 times.

Key words: pharmacological study; ointment; anti-inflammatory activity

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Кафедра фармакоекономіки
Тел. (057) 714-12-58

Надійшла до редакції:
07.06.2011

УДК 615.454.2:618.15-002:616-08

К.О. Степанова, О.В. Должикова, А.В. Малоштан

Національний фармацевтичний університет

ВИВЧЕННЯ МІСЦЕВОПОДРАЗНЮВАЛЬНОЇ ДІЇ ТА ВПЛИВУ НА СТАН ЕСТРАЛЬНОГО ЦИКЛУ НОВИХ ПЕСАРІЇВ «КЛІМЕДЕКС», «МЕЛАНІЗОЛ» ТА «ФІТОВАГІН»

Вивчені місцевоподразнювальні властивості нових песаріїв «Меланізол», «Клімедекс», «Фітовагін» та їх можливий вплив на стан естрального циклу щурів. За результатами доклінічних досліджень встановлено, що песарії «Меланізол», «Клімедекс» та «Фітовагін» не проявляють місцевоподразнювальних властивостей та не впливають на тривалість естрального циклу щурів, що свідчить про їхню нешкідливість.

Ключові слова: песарії; місцевоподразнювальна дія; естральний цикл

ВСТУП

Однією з найголовніших характеристик нових лікарських засобів поряд з високою фармакологічною активністю є їх безпечність [2, 3]. З метою оцінки співвідношення «ефективність-нешкідливість» для нового препарату, крім вивчення специфічної фармакологічної активності, необхідне проведення комплексу токсикологічних досліджень.

Основним призначенням репродуктивної функції є здатність організму до самовідновлення та забезпечення існування виду. Під час вивчення впливу нових лікарських засобів на репродуктивну систему необхідно дослідити їх можливий негативний вплив. Оскільки регуляція статевої циклічності здійснюється згідно з впливом нейроендокринної системи, метою нашої роботи стало вивчення можливих змін естрального циклу та місцевоподразнювальних властивостей у самиць білих щурів при дії нових песаріїв «Меланізол», «Клімедекс» та «Фітовагін» [4].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчення впливу на естральний цикл проводили на білих нелінійних щурах-самицях вагою 200–205 г. Естральний цикл у тварин вивчали методом вагінальних мазків [5] та за співвідношенням елементів у вагінальних мазках. Дослідження естрального циклу проводили протягом 10 діб до початку введення — фонові дані та 10 діб після введення песаріїв — відновлювальний період. Вагінальні мазки досліджували щоденно в одні й ті ж години доби протягом всього експерименту [2]. До експерименту відбирали щурів-самиць, естральний цикл яких складав 4–5 діб. Тварин розподіляли на 4 групи по 8 тварин у кожній: 1 група — інтактний контроль; 2 група — тварини, яким протягом 5 діб вводили песарії «Меланізол»; 3 група — тварини, яким протягом 5 діб вводили песарії «Клімедекс»; 4 група — тварини, яким протягом 5 діб вводили песарії «Фітовагін».

Дослідження місцевоподразнювальної дії песаріїв проводили на білих оваріектомованих нелінійних щурах-самицях вагою 200–205 г. Тварин розподіляли на 4 групи по 10 тварин у кожній: 1 група — тварини, яким протягом 5 діб вводили песарії «Меланізол»; 2 група — тварини, яким протягом 5 діб вводили песарії «Клімедекс»; 3 група — тварини, яким протягом 5 діб вводили песарії «Фітовагін».

Спостереження та аналіз стану статевих органів, клінічних ознак (наприклад, тертя задньою частиною тіла об підлогу, симптоми болю) та вагінальних виділень (наприклад, кров, слиз) здійснювали протягом 3 діб (через 1, 24, 48 та 72 год після введення). Після цього тварин піддавали евтаназії. Вагіни розкривали поздовжнім розрізом та макроскопічно обстежували вагінальні шляхи щодо наявності ушкоджень слизової оболонки, таких як ерозії, місцеві геморагії тощо [1].

Всі щури протягом експерименту утримувались в однакових умовах і знаходились на стандартному харчуванні. Результати експериментів статистично обробляли з використанням загальноприйнятих методів [3].

© К.О. Степанова, О.В. Должикова, А.В. Малоштан, 2011

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження вагінальних мазків перед введенням препаратів (фонові дані) свідчили про те, що естральний цикл самиць, відібраних до експерименту, у середньому складав 4,5 доби. Стадії естрального циклу у тварин чергувалися послідовно: діеструсу, проеструсу, еструсу та метаеструсу.

Місцевий вплив песаріїв «Меланізол», «Клімедекс» та «Фітовагін» на організм самиць щурів призводив до незначних змін у клітинному складі епітелію піхви та агломерації клітин, що заважало визначенню фаз циклу. Так, після п ятидобового введення такі зміни реєструвались у 13% тварин, які отримували песарії «Меланізол», у 28% тварин, які отримували песарії «Клімедекс», та у 7% тварин, які отримували песарії «Фітовагін». Проте через декілька діб епітеліальний склад клітин відновлювався та відповідав показникам інтактного контролю (табл.).

Таблиця

ВПЛИВ НА ТРИВАЛІСТЬ ЕСТРАЛЬНОГО ЦИКЛУ ПРИ ІНТРАВАГІНАЛЬНОМУ ЗАСТОСУВАННІ ПЕСАРІЇВ У ЩУРІВ САМИЦЬ (n = 8)

Експериментальні групи	Тривалість естрального циклу, дні	
	фонові дослідження	відновлювальний період
Інтактний контроль	4,85 ± 0,19	4,63 ± 0,26
Песарії «Меланізол»	4,94 ± 0,13	4,75 ± 0,25
Песарії «Клімедекс»	4,83 ± 0,19	4,81 ± 0,28
Песарії «Фітовагін»	4,83 ± 0,18	4,69 ± 0,21

Результати дослідження місцевоподразнювальної дії песаріїв «Меланізол», «Клімедекс» та «Фітовагін» свідчать про те, що вагінальне введення досліджуваних песаріїв не призводить до появи еритем, набряків чи сторонніх виділень у тварин.

Таким чином, аналіз результатів свідчить про відсутність негативного впливу песаріїв «Меланізол», «Клімедекс» та «Фітовагін» на естральний цикл та здатність чинити місцевоподразнювальну дію.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження свідчать про відсутність токсичного впливу досліджуваних песаріїв «Меланізол», «Клімедекс» та «Фітовагін» на естральний цикл. Введення песаріїв не впливає на зміни тривалості естрального циклу в порівнянні з інтактним контролем та відносно фонових даних, що реєструвались у кожній групі до початку експерименту.
2. Встановлено, що при введенні оваріоектомованим щурам досліджуваних препаратів місцевоподразнювальний вплив на слизову оболонку вагіни відсутній.
3. Подальше вивчення фармакологічних властивостей песаріїв «Меланізол», «Клімедекс» та «Фітовагін» як комплексних засобів для лікування вагінітів є перспективним.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бариляк І.Р., Неумержицька Л.В., Бишовець Т.Ф., Даниленко В.С. Вивчення гонадотоксичної дії нових лікарських засобів та їх впливу на репродуктивну функцію тварин. / У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекоменд.]. За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 139-152.
2. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств / Т.А. Гуськова, А.М. Гродзинский. — М.: Изд. Дом «Русский врач», 2003. — 154 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекоменд.] / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Думитру И. Физиология и патофизиология воспроизводства человека. — Бухарест, 1981. — 316 с.
5. Кабак Я.М. Практикум по эндокринологии. Основные методы экспериментально-эндокринологических исследований. — М.: Изд-во МГУ, 1968. — 276 с.

УДК 615.454.2:618.15-002:616-08

Е.А. Степанова, Е.В. Должикова, А.В. Малоштан

ИЗУЧЕНИЕ МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ И ВЛИЯНИЯ НА ЭСТРАЛЬНЫЙ ЦИКЛ НОВЫХ ПЕССАРИЕВ «КЛИМЕДЕКС», «МЕЛАНИЗОЛ» И «ФИТОВАГИН»

Изучено местнораздражающее действие новых пессариев «Климедекс», «Меланизол», «Фитовагин» и их возможное влияние на эстральный цикл крыс-самок. В ходе исследований доказано, что пессарии «Меланизол», «Климедекс» и «Фитовагин» не проявляют местнораздражающего действия и не влияют на длительность эстрального цикла у крыс, что свидетельствует об их безопасности.

Ключевые слова: пессарии; местнораздражающее действие; эстральный цикл

UDC 615.454.2:618.15-002:616-08

K.O. Stepanova, O.V. Dolzhykova, A.V. Maloshtan

STUDY OF THE IRRITATION ACTION AND INFLUENCE ON ESTROUS CYCLE STATE OF NEW PESSARIES «KLIMEDEKS», «MELANIZOL» AND «FITOVAGIN»

Irritation action and the influence on estrous cycle time of female rats of new pessaries «Klimedeks», «Melanizol» and «Fitovagin» have been studied. The explored pessaries «Klimedeks», «Melanizol» and «Fitovagin» doesn't possess the irritation action and doesn't change the estrous cycle of female rats, that testifies to their safety.

Key words: pessaries; irritation action; estrous cycle

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Кафедра біології, фізіології та анатомії людини
Тел. (057)706-30-73

Надійшла до редакції:
02.06.2011

УДК 615.322:615.454.16.014.24:582.635.38:581.45

В.А. Уланова, А.Г. Кононенко, І.М. Мудрик, О.А. Щербак

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИЦИТОЛІТИЧНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ З ШИШОК ХМЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО НА МОДЕЛІ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ

Проведено дослідження антицитолітичної та антиоксидантної активності екстракту з шишок хмелю звичайного на моделі гострого експериментального ураження печінки у щурів, яке викликали шляхом внутрішньошлункового введення 50% олійного розчину тетрахлорметану. Встановлено, що досліджуваний екстракт виявляє антиоксидантну та антицитолітичну дію, що підтверджується зниженням накопичення кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів у 1,4 рази та збільшенням у 1,9 рази редукованого глутатіону у порівнянні з групою контрольної патології; активність аланінамінотрансферази також знижується у 1,5 рази. Встановлено, що досліджуваний екстракт не поступався препарату порівняння — силібору. Отримані результати дозволяють зробити висновок щодо перспективності подальшого, більш глибокого вивчення фармакологічних властивостей екстракту хмелю звичайного в якості потенційного лікарського засобу з широким спектром протизапальних властивостей.

Ключові слова: екстракт хмелю; антицитолітична активність; антиоксидантна активність

ВСТУП

За останні роки значна увага приділяється процесам вільнорадикального окиснення (ВРО). Ушкодження мембран різних рівнів організації внаслідок активації процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є провідним механізмом ураження тканин та органів на клітинному рівні при різноманітних патологіях [1,10]. При лікуванні захворювань, у патогенезі яких активація ПОЛ посідає чільне місце, високу ефективність виявляють засоби, що за рахунок антиоксидантних властивостей зменшують прояви оксидативного дисбалансу в клітинах, пригнічують ПОЛ, завдяки чому підвищують стабільність мембран усіх рівнів організації, сприяють нормалізації внутрішньоклітинного обміну та регресу патології [1,6]. Дослідження впливу препарату на стан клітинних мембран дозволяє оцінити іненсивність перекисного окиснення фосфоліпідів. Хімічний склад субстанції екстракту шишок хмелю звичайного (ЕШХ) дозволив передбачати наявність антицитолітичних, антиоксидантних властивостей. Основними діючими речовинами ЕШХ є поліфенольні сполуки [7,9], які є регуляторами процесів вільнорадикального окиснення в тканинах, маючи здатність взаємодіяти з вільними радикалами з утворенням малоактивних семихінонних радикалів, переривати ланцюгову реакцію і, таким чином, виявляти антиоксидантну активність. Сполуки поліфенольної структури запобігають перекисній деструкції мембран, активації фосфоліпази, руйнуванню мембранних ферментних комплексів та чинять мембранопротекторну дію [2,3,12]. Механізм антиоксидантної дії рослинних поліфенолів обумовлений як прямою антирадикальною активністю, так і утворенням неактивних комплексів з іонами заліза, які є високоактивними інгібіторами вільнорадикального окиснення [2,11,13].

З врахуванням вищенаведеного метою даної роботи було фармакологічне вивчення антиоксидантних, антицитолітичних властивостей ЕШХ в порівнянні з вітчизняним гепатопротектором рослинного походження — силибором.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Антиоксидантні та антицитолітичні властивості ЕШХ вивчали на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту [4]. Токсичне ураження печінки тетрахлорметаном найширше використовується для вивчення антиоксидантних властивостивостей лікарських засобів та нових субстанцій, що пов'язано з характером

© В.А. Уланова, А.Г. Кононенко, І.М. Мудрик, О.А. Щербак, 2011

ушкоджуючого впливу тетрахлорметану, біотрансформація якого відбувається у печінці ферментами, локалізованими на мембранах ендоплазматичного ретикулуму. Головну роль у цьому процесі відіграє $CytP_{450}$, за допомогою якого молекула тетрахлорметану руйнується з утворенням вільнорадикальних продуктів. Утворення вільнорадикальних метаболітів призводить до активації процесів ПОЛ та розвитку численних порушень [4,5].

Досліди проведено на 24 статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 200–220 г. Тварини були розділені на групи: група інтактного контролю; контрольна патологія (тваринам внутрішньошлунково одноразово вводили 50% олійний розчин тетрахлорметану в дозі 1мл/100 г маси тіла); тваринам третьої групи на тлі тетрахлорметанового ураження печінки вводили ЕШХ у дозі 5 мг/кг, тварини четвертої групи поряд з тетрахлорметаном отримували в якості референс-препарату силібор (ФК «Здоров'я», м. Харків) у дозі ЕД30, що становить 25 мг/кг. Досліджуваний ЕШХ та препарат порівняння вводили в лікувально-профілактичному режимі: за годину до введення тетрахлорметану та через дві години після цього. Тваринам з групи інтактного контролю вводили відповідну кількість води. Тварин виводили з експерименту наступної доби шляхом декапітації. У подальших дослідженнях використовували кров та печінку, яку видаляли, зважували для розрахунку коефіцієнта маси печінки (КМП) та приготування гомогенату. Висновок про виразність антиоксидантної дії робили за вмістом у тканині печінки продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — ТБК — активних продуктів (ТБК-АП), дієнових кон'югатів (ДК). Стан антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за вмістом відновленого глутатіону (GSH). У сироватці крові методом Райтмана–Френкеля визначали активність маркерного фермента цитолізу — аланінамінотрансферази (АлАТ) [4, 8].

Результати експерименту піддавали обробці методами математичної статистики, використовуючи стандартний пакет програм «Statistica 6,0». Статистично значимими вважали дані при рівні достовірності $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Введення дослідним тваринам олійного розчину тетрахлорметану призвело до значної інтенсифікації процесів ПОЛ, зриву адаптаційних можливостей системи антиоксидантного захисту та розвитку цитолітичного синдрому. Результати досліду наведені у таблиці. Так, у тварин групи контрольної патології в порівнянні з інтактною групою достовірно підвищувалась активність маркерного фермента цитолізу АлАТ у 3,6 рази. Про значне підвищення інтенсивності процесів ВРО свідчить накопичення продуктів ПОЛ у гомогенаті тканини печінки: вміст ДК збільшився відносно інтактного контролю в 1,7 рази, а ТБК — активних продуктів — у 2,5 рази.

Активізація ВРО супроводжувалася виснаженням глутатіонового пулу: вміст G-SH в групі контрольної патології знизився відносно групи інтактного контролю в 1,6 рази. Ураження печінки тетрахлорметаном також супроводжувалось підвищенням масового коефіцієнта печінки (МКП) у 1,4 рази, що є результатом дистрофічних змін в органі та зростаючого набряку печінкової тканини. Таким чином, біохімічні зміни, зафіксовані у тварин з групи контрольної патології, свідчать про розвиток у експериментальних тварин гострого токсичного гепатиту.

Таблиця

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ З ШИШОК ХМЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО ТА РЕФЕРЕНС-ПРЕПАРАТУ СИЛІБОРУ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ЦИТОЛІЗУ, ПОЛ В УМОВАХ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ У ЩУРІВ (n = 6)

Умови досліду	Доза, мг/кг	МКП, %	У сироватці крові	У тканині печінки		
			АлАТ, ммоль/год·л	ДК, мкмоль/г	ТБК-АП, мкмоль/г	G-SH, ум.од.
Інтактний контроль	–	4,19	0,77 ± 0,02	20,57 ± 2,02	79,91 ± 5,02	52,51±3,15
Контрольна патологія	–	5,90	2,25 ± 0,07*	34,58 ± 2,05*	165,92 ± 7,04*	24,98±2,61*
ЕШХ	5,0	4,52	1,48 ± 0,04*/**	24,50 ± 1,24**	115,38 ± 5,84**/***	47,59±3,55**
Силібор	25,0	5,14	1,41 ± 0,05*/**	26,70 ± 1,27*/**	120,29 ± 6,76*/**	40,48±4,80**

Примітки:
* — відхилення показника достовірне відносно інтактного контролю, $p \leq 0,05$;
** — відхилення показника достовірне відносно контрольної патології, $p \leq 0,05$;
*** — відхилення показника достовірне відносно референс-препарату силібору, $p \leq 0,05$.

Застосування ЕШХ та силібору привело до регресивних змін у розвитку патології, що підтверджується зменшенням МКП і позитивними змінами з боку біохімічних показників.

Так, зниження під дією ЕШХ активності маркерного ферменту АлАТ в 1,5 рази свідчить про зменшення виразності цитолітичного синдрому, що, ймовірно, пов'язане з антиоксидантними властивостями екстракту.

Про виразні антиоксидантні властивості досліджуваного екстракту свідчить той факт, що у тварин, лікованих ЕШХ, рівень продуктів ПОЛ-ДК, ТБК-АП знизився порівняно з групою контрольної патології в 1,4 та 1,44 рази, відповідно.

Введення ЕШХ сприяло також відновленню функціональної активності антиоксидантної системи печінки, про що свідчить нормалізація рівня редукованого глутатіону: вміст G-SH у гомогенаті печінки збільшився в 1,9 рази порівняно з групою контрольної патології. Зниження (в 1,3 рази) МКП при застосуванні ЕШХ на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту свідчить про позитивні зміни внутрішньоклітинного обміну в печінковій тканині тварин та зменшення дистрофічних проявів.

Препарат порівняння силібор також виявляв антиоксидантні та мембраностабілізувальні властивості. Антицитолітична дія силібору виявилася у зниженні активності АлАТ у сироватці крові експериментальних тварин у 1,5 рази.

Антиоксидантний ефект проявився достовірним у порівнянні з групою контрольної патології зниженням у гомогенаті печінки рівня ДК та ТБК-АП приблизно в 1,3 та 1,38 рази відповідно, а також збільшенням в 1,62 рази концентрації G-SH. МКП зменшувався у 1,2 рази порівняно з групою контрольної патології.

Таким чином, експериментальні дані свідчать про те, що в умовах експериментального гострого гепатиту, викликаного введенням тетрахлорметану, дослідний ЕШХ виявляє виражені антиоксидантні та мембраностабілізувальні властивості та за силою дії не поступається препарату порівняння силібору.

ВИСНОВКИ

1. В умовах експериментального тетрахлорметанового гепатиту досліджуваний ЕШХ достовірно чинить антиоксидантну дію, зменшуючи вміст продуктів ПОЛ: ТБК-АП та ДК на 30% та 29%, відповідно, не поступаючись препарату порівняння. Одночасно спостерігалося майже двократне зростання рівня G-SH у тканині печінки дослідних тварин.
2. Урегулювання дисбалансу «ПОЛ/АОС» на тлі використання ЕШХ супроводжувалося зменшенням виразності цитолітичного синдрому, на що вказує зменшення активності АлАТ приблизно на 34%.
3. Експериментальні дані показали, що ЕШХ є перспективним засобом з антиоксидантною активністю, що підтверджує доцільність більш детального вивчення його фармакологічних властивостей.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве: Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами / В.В. Абрамченко. — С.Пб.: ДЕАН, 2001. — 400 с.
2. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека / В.А. Барабой. — М.: Наука, 1984. — 160 с.
3. Бунятян Н.Д. Гепатопротекторное действие растительных антиоксидантов / Н.Д. Бунятян. — М.: Изд. Дом «Русский врач», 1999. — 116 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекоменд.] / Під ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
5. Кліщ І.М. Особливості перебігу окисно-відновних процесів у печінці щурів різного віку за умов токсичного ураження тетрахлорметаном / І.М. Кліщ // Укр. біохім. журн. — 1998. — Т. 70, № 6. — С. 23-30.
6. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В.З. Ланкин, В.З. Тихадзе. — М., 2001. — 78 с.
7. Пахомов В.П. Исследование состава шишек хмеля / В.П. Пахомов, И.А. Самылина, И.Н. Никулина // Фармация. — 2000. — Т. XLIX, № 4. — С. 48-50.
8. Посібник до лабораторних і семінарських занять з біологічної хімії: [навч.-метод. посіб. для вузів] / Л.М. Вороніна, В.Ф. Десенко, В.М Кравченко та ін. — Х.: Основа, 1996. — 432 с.
9. Радзинский В.Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии / В.Е. Радзинский. — М.: Эксмо, 2008. — 320 с.
10. Стефанов А.В. Клинико-экспериментальное обоснование применения супероксиддисмутазы в медицине: [монография] / А.В. Стефанов, Л.В. Деримедведь. — 285 с.
11. McCall M. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? / M. McCall // Free radical biol. and medicine. — 1999. — Vol. 26, № 7/8. — P. 1034-1053.

12. Pryor W.A. Natural Antioxidants in Human Health and Disease / W.A. Pryor. — London: Academic press, 1994. — P. 61-62.
13. Unusually large numbers of electrons for the oxidation of polyphenolic antioxidants / Hiroki Hotta, Harumi Sakamoto, Satomi Nagano et al. // Biochimica et Biophysica Acta (BBA), General Subjects. — 2001. — Vol. 1526, № 2. — P. 159-163.

УДК 615.322:615.454.16.014.24:582.635.38:581.45

В.А. Уланова, А.Г. Кононенко, И.М. Мудрик, Е.А. Щербак

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИЦИТОЛИТИЧЕСКОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ИЗ ШИШЕК ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО НА МОДЕЛИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У КРЫС

Проведено исследование антицитолитической и антиоксидантной активности экстракта из шишек хмеля обыкновенного на модели острого экспериментального поражения печени у крыс, которое вызывали путем внутрижелудочного введения 50% масляного раствора тетрахлорметана.

Установлено, что исследуемый экстракт хмеля оказывает антиоксидантную, антицитолитическую активность, что подтверждается снижением накопления конечных продуктов перекисного окисления липидов в 1,4 раза и увеличением в 1,9 раза восстановленого глутатиона по сравнению с группой контрольной патологии; активность аланинаминотрансферазы также снижается в 1,5 раза. Установлено, что исследуемый экстракт не уступал препарату сравнения — силибору. Полученные данные позволяют сделать вывод о перспективности дальнейшего, более глубокого изучения фармакологических свойств экстракта из шишек хмеля обыкновенного в качестве потенциального лекарственного препарата с широким спектром противовоспалительных свойств.

Ключевые слова: экстракт хмеля; антицитолитическая активность; антиоксидантная активность

UDC 615.322:615.454.16.014.24:582.635.38:581.45

V.A. Ulanova, A.G. Kononenko, I.M. Mudrik, O.A. Shcherbak

THE INVESTIGATION OF ANTICYTOLYTIC AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF HUMULUS LUPULUS CONES EXTRACT ON THE MODEL OF ACUTE TETRACHLOROMETANE AFFECTION OF RAT'S LIVER

The investigation of anticytolytic and antioxidant properties of Humulus lupulus cones extract on the model of acute tetrachlorometane affection of rat's liver, caused by intragastric administrating of 50% solution oleosa of thetrachlorometane has been realized.

It has been determined that the Humulus Lupulus extract under study reveals a strong antioxidant and anticytolytic activity which is confirmed by decreasing accumulation of final products of lipid's peroxidation in 1,4 times and increasing of glutatione in 1,9 times as compared with group of control pathology; activity of alanineaminotransferase decreases in 1,5 times. It has also been determined that the extract researcheol had no worse characteristics then that of the comparison preparation (silibor).

The data obtained allow drawing a conclustion about prospects of further, more profound study of pharmacological properties of the Humulus Lupulus cones extract as potential medicine possessing a range of anti-inflammatory properties.

Key words: extract of Humulus lupulus; anticytolytic activity; antioxidant activity

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Кафедра біології, фізіології та анатомії людини
Тел. (057)706-30-73

Надійшла до редакції:
16.06.2011

Фармакогнозія

Рецензенти рубрики:

Ковальов В.М.
д. фарм. н., професор

УДК 615.32:54.062

О.В. Демешко, С.В. Ковальов, А.В. Мигаль

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК АЛЬБІЦІЇ ЛЕНКОРАНСЬКОЇ

З листя та квіток Albizzia julibrissin D. було виділено та ідентифіковано 2 гідроксикоричні кислоти: хлорогенову, неохлорогенову та 6 флавоноїдних агліконів: акацетин, апігенін, кверцетин, кемпферол, лютеолін і мірицетин. Встановлено, що вміст фенольних сполук: гідроксикоричних кислот у листі становить (1,58 ± 0,03)%, у квітках — (4,62 ± 0,02)%, флавоноїдів у листі — (2,94 ± 0,07)% та у квітках — (2,89 ± 0,57)%, поліфенольних сполук у листі — (6,78 ± 0,03)%.

Ключові слова: Альбіція ленкоранська; листя; квітки; гідроксикоричні кислоти; флавоноїди; поліфенольні сполуки

ВСТУП

Альбіція ленкоранська (Albizzia julibrissin D.) відноситься до роду Альбіція (Albizzia D.) родини бобових — Fabaceae (Leguminosae) підродини Мімозових (Mimosoideae).

Рід Albizzia названий на честь знатного флорентійця Філіпо дель Альбіцці (італ. *Albizzi*), який познайомив Європу в XVIII столітті з цією рослиною; а вид — від слова «guli abrisham», що на мові фарсі означає «шовкова квітка» (від gui — «квітка», abrisham — «шовк»). У Німеччині альбіцію ленкоранську називають *Schlafbaum* — «сонне дерево», так як ввечері вона складає свої листочки як долоні, ніби збирається спати [4, 8]. Рід Альбіція (Albizzia) включає в себе 17 видів, але в культурі зустрічаються лише декілька. Найпоширеніша з них — це Albizzia julibrissin D. Культивується в Китаї, країнах Південної Європи, Азії, Краснодарському краї та в Криму.

Хімічний склад листя та квіток альбіції ленкоранської вивчений недостатньо. Але за даними літератури та попередньо проведеними дослідженями було встановлено чимало біологічно активних речовин: алкалоїдів (0,1–0,13%), органічних кислот — щавлевої, лимонної, амінокислот тощо. У квітках вміст ефірної олії складає 0,4% [3, 12].

В достатній мірі вивчені кора та гілки альбіції ленкоранської. Так, кора та гілки альбіції ленкоранської містять 8–12% дубильних речовин, а також антоціани. Кора Albizzia julibrissin містить такі гідроксикоричні кислоти: хлорогенову та ізохлорогенову. У досліджуваній сировині міститься гіннол, β-ситостерол, стигмастерол, β-ситостерол-D-глюкозид, стигмастерил-D-глюкозид [12].

© О.В. Демешко, С.В. Ковальов, А.В. Мигаль, 2011

Серед летких сполук переважають такі компоненти як ліналоол, цис-2,6,6- триметил-2-вініл-5-гідроксид-тетрагідропіран, етилпальмітат, 1,1-біциклогек-сил, метиллінолеат, 3-метил-2-(2-пентиніл)-2-циклопентен-1-кетон, транс-трансфарнезол, етиллінолеат, β-кубебен, цис-3-гексен-1-ол, α-терпінеол, гераніол, бензилбензоат, 2-метил-1-бутанол, фенілкарбінол, фенілетиловий спирт, цис-ліналоол оксид, евгенол і карвакрол [13, 15].

Плоди та насіння представляють собою цінне джерело біологічно активних речовин. У плодах Albizzia julibrissin виявлені сапоніни; в насінні — циклітоли та їх похідні, а також фосфоліпіди (1,3%) [4, 11].

З кори альбіції ленкоранської було виділено три нових тритерпенових сапоніни — julibroside J29 (1), julibroside J30 (2) і julibroside J31 (3) хроматографічним методом. Їх структура була встановлена спектроскопічними методами.

Альбіція ленкоранська за своїми терапевтичними властивостями відома з давніх часів. Так, Ібн Самаджун писав: «Альбіція росте в Єгипті. Її плоди корисні для шлунка. Вони помітно в'яжуть. Мешканці Єгипту стверджують, якщо з'їсти кісточку плоду, то це призведе до глухоти» [9].

Аристотель та інші стверджували, що в Персії альбіція була смертельною отрутою, але коли вона потрапила до Єгипту, то стала їжею. Щодо альбіції, то у персів вона вважалася смертельною. Вона була перенесена в ал-Шам Єгипет та стала їстівною. Єгиптяни подають плоди альбіції разом із фруктами та солодощами. Також плоди альбіції ленкоранської використовуються при зубному болю.

Під час цвітіння альбіція ленкоранська приваблює багато бджіл для збору запашного некта-

ру. Мед, зібраний з її квіток, має цінні лікувальні властивості [7].

Крім цього, додавання квіток як консервантів у напої, які містять цукор, подовжує їх зберігання до 6–12 місяців. Нові речовини можуть збільшувати термін зберігання солодких та напівсолодких вин.

Наведений огляд сучасного стану дослідження альбіції ленкоранської та її медичного застосування свідчить, що найбільш вивченими є кора та гілки альбіції, недостатньо вивчені інші органи.

Метою даної роботи є узагальнення результатів дослідження фенольного складу листя та квіток альбіції ленкоранської.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження було листя та квітки альбіції ленкоранської (Albizzia julibrissin), заготовлені в Криму в 2009 р. Аналіз даної сировини проводився відповідно [2, 5–6].

Визначення вмісту екстрактивних речовин у листі альбіції ленкоранської. Визначення екстрактивних речовин у сировині проводять при відсутності в нормативно-технічній документації методу кількісного визначення діючих речовин [2].

Вміст екстрактивних речовин у відсотках (X) у перерахунку на абсолютно суху речовину розраховували за формулою:

$$X = \frac{m \cdot 200 \cdot 100}{m_1 \cdot (100 - W)},$$

де: m — маса сухого залишку, г;
m_1 — маса сировини, г;
W — втрата в масі при висушуванні сировини, %.

Розрахунки вмісту екстрактивних речовин у листі альбіції з різними екстрагентами наведені в табл. 1.

Таблиця 1

ВМІСТ ЕКСТРАКТИВНИХ РЕЧОВИН УЛИСТІ ALBIZZIA JULIBRISSIN РІЗНИМИ ЕКСТРАГЕНТАМИ

Екстрагент	Вміст екстрактивних речовин, %
30° етиловий спирт	26,54 ± 0,10
50° етиловий спирт	28,59 ± 0,32
70° етиловий спирт	27,41 ± 0,08
96° етиловий спирт	17,00 ± 0,13
Вода	24,81 ± 0,05

Як видно з даних, наведених у табл. 1, найбільш ефективним екстрагентом є спирт етиловий 50%.

Виділення та якісний аналіз групи БАР із листя та квіток альбіції ленкоранської. По 1 кг подрібненого повітряно-сухого листя та квіток альбіції ленкоранської поміщали в перколятор, заливали 50% спиртом і екстрагували у співвідношенні 1:15. Водно-спиртову витяжку упарювали до водяного залишку і послідовно обробляли хлороформом, етилацетатом та н-бутанолом.

У результаті попереднього хроматографічного та хімічного дослідження одержаних витяжок встановлено наявність таких груп фенольних сполук: похідних гідроксикоричної кислоти, кумаринів, флавоноїдів, поліфенольних сполук.

Для виділення та ідентифікації наведених сполук використовували фракціонування у системі рідина — рідина, колонкову хроматографію на поліаміді, паперову хроматографію (ПХ) та тонкошарову хроматографію (ТШХ).

Гідроксикоричні кислоти. Етилацетатний та водний залишок упарювали та хроматографували на папері з вірогідними зразками гідроксикоричних кислот у системах: I — н-бутанол — кислота оцтова — вода (4:1:2) та II — 15% розчин кислоти оцтової з наступною обробкою хроматограм парами аміаку та діазореактивом. Встановлено, що в листі альбіції ленкоранської містяться неохлорогенова (R_f = 0,66), хлорогенова (R_f = 0,60) та невідома гідроксикорична кислота (R_f = 0,54), яку визначити не вдалося. Переважно ці сполуки були виділені в індивідуальному стані методом препаративної хроматографії та ідентифіковані на основі фізико-хімічних властивостей і УФ-спектрів (табл. 2).

Флавоноїди. Одержаний водний залишок перед екстрагуванням органічними розчинниками вивчали за допомогою двомірної паперової хроматографії (Filtrak FN № 4), у системах розчинників: I — н-бутанол — кислота оцтова — вода (4:1:2); II — 15% розчин кислоти оцтової. Хроматографічно було виявлено не менше 12 флавоноїдних сполук, які на підставі якісних реакцій [10] були віднесені до глікозидів флавону і флавонолу.

Для встановлення аглікону, що входить до складу глікозидів, після гідролізу водного залишку 5% розчином кислоти сульфатної методом ПХ із достовірними зразками агліконів у системах хлороформ — кислота оцтова — вода (13:6:1), бензол — етилацетат — кислота оцтова — вода (50:50:1:1) було ідентифіковано 6 агліконів. Продукти гідролізу були розділені методом колонкової хроматографії (сорбент — поліамід). У результаті були одержані акацетин, апігенін, кверцетин, кемпферол, лютеолін та мірицетин, які ідентифікували за температурою

Таблиця 2

ДЕЯКІ ВЛАСТИВОСТІ РЕЧОВИН, ВИДІЛЕНИХ ІЗ ЛИСТЯ АЛЬБІЦІЇ ЛЕНКОРАНСЬКОЇ

Назва речовин	Загальна формула	$T_{плавл,}$ °С	УФ-спектри (96% етанол), максимуми, нм	ІЧ-спектри, $см^{-1}$
Похідні гідроксикоричної кислоти				
Хлорогенова кислота	$c_{16}H_{18}O_9$	200–204	325, 298, 240	
Неохлорогенова кислота	$c_{16}H_{18}O_9$	аморф.	325, 298,245	
Похідні 2-феніл-γ-хромону				
Акацетин	$C_{16}H_{12}O_5$	258–260	343,272	1660 (C=O), 3320 (-OH), 2950, 2850 (-CH_3), 1615, 1600, 1570 (C=C)
Апігенін	$C_{16}H_{10}O_5$	345–346	328, 270	1660 (C=O), 3520, 3300 (-OH), 1620, 1570 (C=C)
Кверцетин	$C_{15}H_{10}O_7$	310–312	352, 256	1660 (C=O), 3410 (-OH), 1610, 1580, 1510 (C=C)
Кемпферол	$C_{15}H_{10}O_6$	278–280	360,270	1659 (C=O), 3410 (-OH), 1610, 1580, 1510 (C=C)
Лютеолін	$C_{15}H_{10}O_6$	327–329	370, 269	1665 (C=O), 3385-3300 (-OH), 1612, 1560, 1518 (C=C)
Мірецитин	$C_{15}H_{10}O_8$	350–355	373,255	1670 (C=O), 3275 (-OH), 1610, 1582, 1560, 1541 (C=C)

плавлення, характеристикою УФ- та ІЧ-спектрів (табл. 2).

Слід відмітити, що мірицетин у листі альбіції ленкоранської виявлено вперше.

Кількісне визначення груп БАР у листі і квітках альбіції ленкоранської. Кількісне визначення гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та поліфенольних сполук проводили спектрофотометричним методом. Оптичну густину вимірювали у кюветі з товщиною шару 10 мм на спектрофотометрі СФ-46 за відповідної довжини хвилі.

Гідроксикоричні кислоти. Вміст гідроксикоричних кислот визначали спектрофотометричним методом за методикою, розробленою сектором молекулярно-спекстроскопічних методів аналізу ДНЦЛЗ, яка була наведена у ТФС «Трава еригерону канадського» (42-У-6/37-323-96). У перерахунку на кислоту хлорогенову, яка міститься в найбільшій кількості, вимірювання проводили за довжини хвилі 327 нм.

2,5 г (точна наважка) подрібненого листя та квіток, що проходять крізь сито з діаметром отворів 1 мм, поміщали в колбу місткістю 200 мл, додавали 60 мл води. Колбу приєднували до зворотного холодильника та нагрівали на водяній бані протягом 15 хв. Екстрагування проводили двічі. Екстракти поєднували і після охолодження фільтрували крізь паперовий фільтр на лійці Бюхнера. Фільтрат кількісно переносили в мірну колбу місткістю 200 мл і доводили об'єм розчину водою до позначки (розчин А).

У мірну колбу місткістю 50 мл вносили 1 мл розчину А і розчиняли у 20% спирті, доводили об'єм розчину тим самим розчинником до позначки. Оптичну густину одержаного розчину вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 за довжини хвилі 327 нм. Як розчин порівняння використовували 20% спирт.

Вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на кислоту хлорогенову у відсотках обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 250 \cdot 50 \cdot 100}{E_{1cm}^{1\%} \cdot a \cdot 1 \cdot (100 - W)},$$

де: A — оптична густина досліджуваного розчину;

a — наважка сировини, у грамах;

W — втрата в масі при висушуванні, у відсотках;

$E_{1cm}^{1\%}$ — питомий показник поглинання кислоти хлорогенової, що складає 531.

Результати наведені у табл. 3.

Флавоноїди. Вміст суми флавоноїдів визначали спектрофотометричним методом у перерахунку на рутин, тому що попередні хроматографічні дослідження показали наявність у сировині, що вивчається, переважно біозидів.

1,0 г (точна наважка) подрібненого сухого листя та квіток поміщали в колбу зі шліфом місткістю 150 мл, додавали 30 мл 70% спирту. Колбу зважували (із похибкою ± 0.01), приєднували до

Таблиця 3

МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У ЛИСТІ ТА КВІТКАХ АЛЬБІЦІЇ ЛЕНКОРАНСЬКОЇ

Група БАР	Вид сировини	M	ν	X_i	$X_{ср}$	S_2	$S_{ср}$	P	t(P,V)	Довірчий інтервал	ε,%
Гідроксикоричні кислоти	листя	5	4	1,59	1,58	0,0007	0,0122	0,90	2,13	1,58±0,03	1,65
				1,62							
				1,58							
				1,55							
				1,56							
	квітки	5	4	4,63	4,62	0,0005	0,0102	0,90	2,13	4,62±0,02	0,47
				4,59							
				4,61							
				4,65							
				4,61							
Флавоноїди	листя	5	4	2,89	2,94	0,0049	0,0312	0,90	2,13	2,94±0,07	2,26
				3,03							
				3,01							
				2,90							
				2,89							
	квітки	5	4	2,98	2,89	0,0035	0,0267	0,90	2,13	2,89±0,57	1,97
				2,92							
				2,88							
				2,85							
				2,83							
Поліфенольні сполуки	листя	5	4	6,76	6,78	0,0012	0,0156	0,90	2,13	6,78±0,03	0,49
				6,80							
				6,78							
				6,82							
				6,73							

зворотного холодильника і нагрівали на киплячій водяній бані протягом 2 год, періодично струшуючи для змивання часток сировини зі стінок. Після охолодження колбу знову закривали пробкою, зважували, різницю у масі компенсували 70% спиртом і настоювали при періодичному збовтуванні протягом 1 год.

У мірну колбу місткістю 50 мл поміщали 2 мл екстракту, додавали 2 мл розчину алюмінію хлориду в 96% спирті та доводили об'єм розчину 96% спиртом до позначки (випробовуваний розчин). Через 40 хв вимірювали оптичну густину розчину на спектрофотометрі СФ-46 за довжини хвилі 415 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовували розчин, що містив 2 мл витяжки, 2 краплі кислоти оцтової розведеної та доведений 96% спиртом до позначки в мірній колбі місткістю 50 мл.

Паралельно вимірювали оптичну густину розчину ФСЗ рутину, обробленого аналогічно досліджуваному розчину і приготованого таким чином: близько 0,05 г ФСЗ рутину, попередньо висушеного при температурі (130–135)°С протягом 3 год, розчиняли у 85 мл 96% спирту в мірній колбі місткістю 100 мл при нагріванні на водяній бані, охолоджували, кількісно переносили у мірну колбу місткістю 100 мл, доводили об'єм розчину 96% спиртом до позначки та перемішували.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин і абсолютно суху сировину у відсотках обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot a \cdot 100 \cdot (100 - W)},$$

де: A — оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 — оптична густина комплексу розчину ФСЗ рутину з алюмінію хлоридом;

a — наважка сировини, г;

a_0 — наважка ФСЗ рутину, г;

W — втрата в масі при висушуванні, %.

Результати наведені у табл.3.

Поліфенольні сполуки. Вміст суми поліфенольних сполук визначали фармакопейним методом [1] та обчислювали за формулою:

$$X = \frac{(V - V_1) \cdot 0{,}00582 \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 25 \cdot (100 - W)},$$

де: V — об'єм розчину калію перманганату (0,02 моль/л), витраченого на титрування витяжки, мл;

V_1 — об'єм розчину калію перманганату (0,02 моль/л), витраченого на титрування в контрольному досліді, мл;

0,00582 — кількість дубильних речовин, що відповідала 1 мл розчину калію перманганату (0,02 моль/л) (для конденсованих дубильних речовин), г;

m — маса сировини,г;

W — втрата в масі при висушуванні, %.

Результати наведені у табл. 3.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Метрологічні характеристики визначення кількісного вмісту фенольних сполук у листі та квітках альбіції ленкоранської представлені у табл. 3.

Як видно з даних табл. 3, вміст фенольних сполук складає: гідроксикоричних кислот у листі — (1,58 ± 0,03)%, у квітках — (4,62 ± 0,02)%, флавоноїдів у листі — (2,94 ± 0,07)% та квітках — (2,89 ± 0,57)%, поліфенольних сполук у листі — (6,78 ± 0,03)%.

ВИСНОВКИ

1. Вперше встановлено кількісний вміст гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, поліфенольних сполук у листі та квітках альбіції ленкоранської.
2. Вперше виділено та ідентифіковано з листя альбіції ленкоранської 2 гідроксикоричні кислоти: хлорогенову і неохлорогенову та 6 флавоноїдних агліконів: акацетин, апігенін, кверцетин, кемпферол, лютеолін і мірицетин.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Георгиевский В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комиссаренко, С.Е. Дмитрук — Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1990. — 333 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1990. — 400 с.
3. Гринкевич Н.И. Химический анализ лекарственных растений / Н.И. Гринкевич, М.Н. Сафронин — М.: Высш. шк., 1983. — 175 с.
4. Деревья и кустарники СССР, IV. Покрытосеменные сем. бобовые — гранатовые / Изд-во АН СССР, М. — 1958; Ленинград, — С. 17-22.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
6. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — Доп. 1. — 2004. — 520 с.
7. Жданов И.П. Исследование антибактериальной активности эфирных масел и экстрактов некоторых лекарственных растений / [И.П. Жданов, В.А. Куркин, Т.В. Куркина и др.]. В кн.: Современное состояние и перспективы научных исследований в области фармации. — Самара, 1996. — С. 191-192.
8. Лесная энциклопедия. В 2-х т. / Гл. ред. Г.И. Воробьев. Ред. кол.: Н.А. Анучин, В.Г. Атрохин, В.Н. Виноградов и др. — М.: Сов. энциклопедия, 1985. — 563 с.
9. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Ч.1. Семейства Lycopodiaceae — Ephedraceae, Ч. 2. Доп.к 1–7 т. — С.Пб.: Мир и семья-95, 1996. — 571 с.
10. Солодовниченко Н.М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: [посіб. з фармакогнозії з основами біохімії лікар. рослин] / Н.М. Солодовниченко, М.С. Журавльов, В.М. Ковальов — Х.: Вид-во НФАУ, 2001. — 408 с.
11. Химия и биохимия бобовых растений / Пер. с англ. К.С. Спектрова. Под ред. М.Н. Запрометова. — М.: Агропромиздат, 1986. — 336 с.
12. Химическая энциклопедия: В 5-и т.; т. 3: Меди-Полимерные / И.Г. Кнунянц. — М.: Большая Рос. энциклопедия, 1992. — 639 с.
13. Хромато-мас-спектроскопічне визначення компонентного складу ефірної олії альбіції ленкоранської / О.В. Демешко, С.В. Ковальов, Т.А. Мальцева, В.М. Ковальов // Укр. біофарм. журн. — 2010. — № 3. — С. 57-61.
14. Geissman T.A. The chemistry of flavonoid compounds / T.A. Geissman. — New York: Pergaman Press, 1962. — 666 p.
15. Higuchi H., Kinjo J., Nohara T. An arrhythmicinducing glycoside from Albizzia julibrissin Durazz. IV / H. Higuchi, J. Kinjo, T. Nohara // Chem. Pharm. Bull. — 1992. — Vol. 40 — P. 829-831.
16. Wagner H. Plant drug analysis / H. Wagner, S. Bladt. — Berlin: Springer, 2001. — 384 p.

УДК 615.32:54.062

О.В. Демешко, С.В. Ковалев, А.В. Мигаль

ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ АЛЬБИЦИИ ЛЕНКОРАНСКОЙ

Из листьев и цветков Albizzia julibrissin D. было выделено и идентифицировано 2 гидроксикоричные кислоты: хлорогеновую, неохлорогеновую и 6 флавоноидных агликонов: акацетин, апигенин, кверцетин, кемпферол, лютеолин и мирицетин. Установлено, что содержание фенольных соединений: гидроксикоричных кислот в листьях — (1,58 ± 0,03)%, в цветках — (4,62 ± 0,02)%, флавоноидов в листьях — (2,94 ± 0,07)% и цветках — (2,89 ± 0,57)%, полифенольных соединений в листьях — (6,78 ± 0,03)%.

Ключевые слова: альбиция ленкоранская; листья; цветки; гидроксикоричные кислоты; флавоноиды; полифенольные соединения

UDC 615.32:54.062

O.V. Demeshko, S.V. Kovalev, A.V. Migal

RESEARCHES OF PHENOL COMPOUNDS OF THE ALBIZZIA JULIBRISSIN DURAZZ

Two hydroxycinnamic acids: chlorogenic, neochlorogenic and six flavonoid aglycones: akatsetin, apigenin, quercetin, kaempferol, luteolin and myricetin were obtained and identified from leaves and flowers of Albizzia julibrissin D. It is set that content of phenolic compounds maxes: hydroxycinnamic acids in leaves — (1,58 ± 0,03)%, in flowers — (4,62 ± 0,02)%, flavonoids in leaves — (2,94 ± 0,07)% and flowers — (2,89 ± 0,57)%, polyphenolic compounds in leaves — (6,78 ± 0,03)%.

Key words: Albizzia; leaves; flowers; hydroxycinnamic acids; flavonoids; polyphenolic compounds

Адреса для листування:
61002, м. Харків,вул. Пушкінська , 53
Тел. 050-589-89-17
e-mail: gnosy@ukrfa.kharkov.ua

Надійшла до редакції:
11.05.2011

УДК 615.014:582.929.4

С.М. Марчишин, М.І. Шанайда, Ю.А. Пасемків

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ТРАВИ *DRACOCEPHALUM GRANDIFLORUM* L.

Проаналізовано амінокислотний склад надземної частини змієголовника великоквіткового (Dracocephalum grandiflorum L.). Виявлено 17 амінокислот, у тому числі 7 незамінних. Серед незамінних амінокислот у вільному стані домінує валін, у зв'язаному — ізолейцин. У складі замінних амінокислот у вільному стані домінує глутамінова кислота, в зв'язаному — аспарагінова.

Ключові слова: Dracocephalum grandiflorum; надземна частина; амінокислотний склад

ВСТУП

Амінокислоти належать до органічних сполук, у молекулі яких одночасно наявні амінна та карбоксильнагрупи [1]. Важливою особливістю амінокислот є їх здатність до поліконденсації, в результаті якої утворюються поліаміди, білки (протеїни) тощо. Всього відомо понад 200 амінокислот, однак до складу білків входять лише 20 протеїногенних амінокислот.

В останні роки значно зріс інтерес науковців [2, 3, 6] до вивчення вмісту амінокислот у лікарській рослинній сировині, адже вони мають певний вплив на біологічну дію фітозасобів та БАД, до складу яких входять. Амінокислотний склад цілого ряду ефіроолійних лікарських рослин родини *Lamiaceae* залишається маловивченим [4, 6, 7]. Зокрема, це стосується представників родів *Lophanthus, Monarda, Dracocephalum* тощо. Дані про вміст амінокислот у сировині маловивчених лікарських рослин матимуть також важливе значення для хемотаксономії [5].

Мета даної роботи — проведення якісного та кількісного аналізу амінокислот у надземній частині змієголовника великоквіткового (*Dracocephalum grandiflorum* L.). Сировину для досліджень зібрано в 2009–2010 роках у період масового цвітіння рослин.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Якісний та кількісний аналіз амінокислот визначали за допомогою амінокислотного аналізатора Т-339-М Mikrotechna-Praha. Для визначення зв'язаних амінокислот наважку сировини у кількості 100 мг поміщали в реакційну посудину об'ємом 50 мл, додавали 10 мл води дистильованої та 10 мл концентрованої кислоти хлористоводневої, ретельно перемішували, закривалигерметично притертим корком і ставили на 20 год у термостат (при температурі 120°С). Утворений розчин фільтрували через мікровату і упарювали у фарфоровій чашці для видалення кислоти хлористоводневої. Після цього зразок ще раз фільтрували крізь паперовий фільтр і доводили розчином натріюгідроксиду pH = 2,2. Аліквоту проби у кількості 50 мкл вводили в амінокислотний аналізатор.

Для визначення вільних амінокислот брали наважку сировини цього ж зразка у кількості 100 мг і двічі додавали по 10 мл 80 %-го спирту. Далі зразок кип'ятили протягом 5 хв, охолоджували, фільтрували та центрифугували. Після цього отриманий осад переносили в реакційну посудину об'ємом 50 мл і згідно з описаною вище методикою піддавалигідролізу та аналізу на амінокислотному аналізаторі.

Якісний аналіз здійснювали шляхом порівняння часу виходу відомих стандартних амінокислот з часом виходу амінокислот у досліджуваному зразку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На основі проведених досліджень амінокислотного складу трави змієголовника великоквіткового виявлено 17 амінокислот (табл.), у тому числі 10 замінних та 7 незамінних. Відомо, що поділ на замінні та незамінні базується на біологічному значенні амінокислот [1]. Замінні синтезуються в організмі людини в необхідній кількості, незамінні ж повинні надходити в організм з їжею, у вигляді лікарських засобів чи БАД до їжі.

Встановлено, що кількісний вміст незамінних амінокислот в надземній частині *Dracocephalum grandiflorum* у зв'язаному стані у 2,3–2,5 разів більший у порівнянні з вільними. Серед замінних амінокислот зв'язаних було у 2,9–3,2 рази більше, ніж вільних. Наявність лізину виявлено

© С.М. Марчишин, М.І. Шанайда, Ю.А. Пасемків, 2011

Таблиця

ЯКІСНИЙ СКЛАД ТА КІЛЬКІСНИЙ ВМІСТ АМІНОКИСЛОТ У ТРАВІ ЗМІЄГОЛОВНИКА ВЕЛИКОКВІТКОВОГО

Амінокислота	Загальна формула	Молекулярна маса, г/моль	Вміст зв'язаних амінокислот, мг/100 мг	Вміст вільних амінокислот, мг/100 мг
Незамінні				
Валін	$C_5H_{11}O_2N$	117	0,370	0,165
Ізолейцин	$C_6H_{13}O_2N$	131	0,025	0,200
Лейцин	$C_6H_{13}O_2N$	131	0,175	0,170
Лізин	$C_6H_{14}O_2N$	146	0,250	-
Метіонін	$C_5H_{11}O_2NS$	149	0,260	0,082
Треонін	$C_4H_9O_3N$	119	0,315	0,065
Фенілаланін	$C_9H_{11}O_2N$	165	0,356	0,025
Замінні				
Аланін	$C_3H_7O_2N$	89	0,320	0,152
Аргінін	$C_6H_{14}O_2N$	175	0,251	0,070
Аспарагінова кислота	$C_4H_7O_4N$	133	0,665	0,405
Гліцин	$C_2H_5O_2N$	75	0,510	0,390
Гістидин	$C_6H_9O_2N$	155	0,392	0,250
Глутамінова кислота	$C_5H_9O_4N$	147	0,758	0,351
Пролін	$C_5H_9O_2N$	115	0,203	0,159
Серин	$C_3H_7O_3N$	105	0,215	0,091
Тирозин	$C_9H_{11}O_3N$	181	0,325	0,072
Цистеїн	$C_6H_{12}O_4N_2S$	240	сліди	сліди

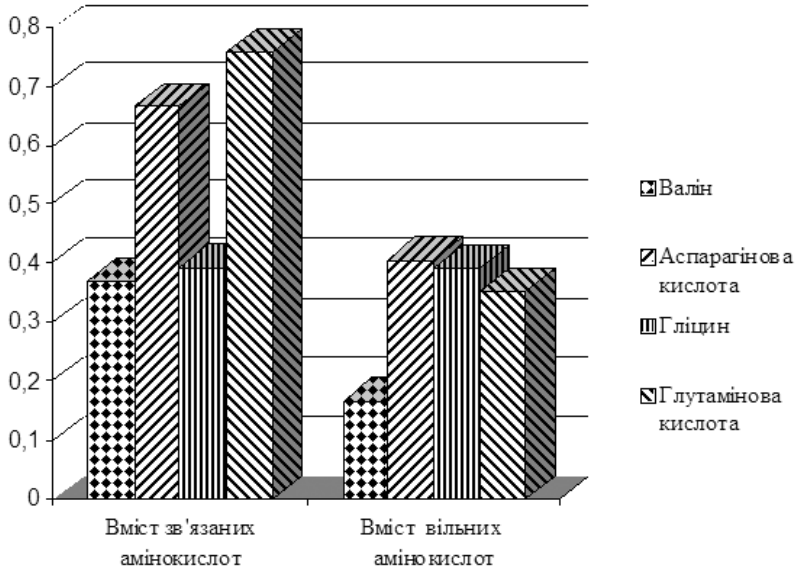


Рис. *Кількісний вміст домінуючих амінокислот у траві змієголовника великоквіткового.*

тільки у зв'язаному стані. У траві змієголовника великоквіткового ідентифіковано лише сліди цистеїну (як у вільному, так і зв'язаному стані). Подібні дані отримано Л.А. Фуклевою із співавторами [6] стосовно представників роду *Thymus* родини *Lamiaceae*.

Серед замінних амінокислот у траві змієголовника великоквіткового як у вільному, так і у зв'язаному стані домінуютьглутамінова та аспарагінова кислоти, а такожгліцин (рис.). Отримані дані співставні з результатами наукових досліджень інших науковців [4] стосовно змієголовника

головника молдавського, вирощеного в Ставропольському краї, та чебрецю повзучого [6], заготовленого в Запорізькій області. Таким чином, вміст цих амінокислот може служити характерною ознакою рослин родини *Lamiaceae*. З літературних даних [1] відомо, що аспарагінова кислота наявна в організмі людини в складі білків і у вільному стані, відіграє важливу роль в обміні азотистих речовин, бере участь в утворенні піримідинових основ та сечовини, є критично важливою для регуляції росту і розмноження лейкозних клітин.глутамінова кислота є нейромедіаторною амінокислотою, що застосовується при епілепсії, виснаженні, дитячому церебральному паралічі тощо.

На основі аналізу вмісту незамінних амінокислот трави змієголовника великоквіткового з'ясовано, що у вільному стані найвищим є вміст валіну та фенілаланіну, у зв'язаному — ізолейцину (див. табл., рис.). Дослідженнями О.Е. Самсонової та співавторів [4] встановлено, що у надземній частині іншого виду роду Змієголовник — змієголовника молдавського серед незамінних амінокислот домінують лізин і лейцин. Таким чином, вміст незамінних амінокислот у сировині представників родинигубоцвіті може слугувати важливою видоспецифічною ознакою.

ВИСНОВКИ

У траві *D. grandiflorum* вперше встановлено вміст 17 амінокислот. Отримані результати стосовно амінокислотного складу трави *D. grandiflorum* вказують на перспективність подальшого вивчення сировини з метою отримання біологічно активних субстанцій на її основі.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гонський Я.І. Біохімія людини: [підручник] / Я.І. Гонський, Т.П. Максимчук, М.І. Калинський. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. — 744 с.
2. Марчишин С.М. Вивчення амінокислотного та елементного складу пирію повзучого / С.М. Марчишин, О.Б. Калушка // Фармац. журн. — 2006. — № 1. — С. 83-85.
3. Мусієнко К.С. Амінокислотний склад субстанції з листя Ligustrum vulgare L. / Мусієнко К.С., Кисличенко В.С. // Фармац. часопис. — 2010. — № 1. — С. 19-21.
4. Самсонова О.Е. Сравнительный фитохимический состав видов семейства Lamiaceae, интродуцированных на Ставрополье / О.Е. Самсонова, Е.В. Бородина, Ю.А. Дударь // Тез. Всеросс. конф. [«Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья»]. — Барнаул, 2005. — С.409-412.
5. Сербін А.Г. Фармацевтична ботаніка: [підручник] / А.Г. Сербін, Л.М. Сіра, Т.О. Слободянюк / Під ред. Л.М. Сірої. — Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. — 488 с.
6. Фуклева Л.А. Амінокислотний склад ефіроолійних видів роду чебрець (Thymus L.) флори України / Л.А. Фуклева, О.В. Мазулін, О.В. Гречана // Фармац. журн. — 2008. — № 6. — С. 106-108.
7. Analysis of ton-volatile Constituents in Dracocephalum Species by HPLC and GC-MS / A. Kakasy, Zs. Fuzfai, L. Kursinszki1, I. Molna // Chromatographia. — 2006. — Vol. 63. — P. 17-22.

УДК 615.014:582.929.4

С.М. Марчишин, М.И. Шанайда, Ю.А. Пасемкив

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ТРАВЫ *DRACOCEPHALUM GRANDIFLORUM* L.

Проанализирован аминокислотный состав надземной части змееголовника большецветкового (*Dracocephalum grandiflorum* L.). Выявлено 17 аминокислот, в том числе 7 незаменимых. Среди незаменимых аминокислот в свободном состоянии доминирует валин, в связанном — изолейцин. В составе заменимых аминокислот в свободном состоянии доминирует глутаминовая кислота, в связанном — аспарагиновая.

Ключевые слова: *Dracocephalum grandiflorum;* надземная часть; аминокислотный состав

UDC 615.014:582.929.4

S.M. Marchyshyn, M.I. Shanayda, Yu.A. Pasemkiv

AMINO ACIDS COMPOSITION OF HERB OF *DRACOCEPHALUM GRANDIFLORUM* L.

The results of amino acids research of above-ground part of *Dracocephalum grandiflorum* L. have been represented. It was revealed 17 amino acids including 7 essential. Among essential amino acids in free condition is prevailed Valine, in bound condition— Isoleucine. Among nonessential aminoacids in free condition Glutamic Acid is prevailed, in bound condition — Asparagine Acid.

Key words: *Dracocephalum grandiflorum;* overground part; aminoacids compound

Адреса для листування:
e-mail: svitlanafarm@ukr.net

Надійшла до редакції:
12.05.2011

Фармацевтична хімія

Рецензенти рубрики:

Гриценко І. С.
д. хім. н., професор

УДК 615.31:547.792.03/.04.057:615.015.4

А.А. Сафонов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, О.М. Ачкасова

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ S-ПОХІДНИХ 5-ГЕТЕРИЛ-4-(4-R-ІЛАМІНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Синтезовано нові S-похідні 5-гетерил-4-(4-R-іламіно)-1,2,4-триазол-3-тіолів: N-(4-хлорбензил)-3-(алкілтіо)-5-(гетерил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміни та N-(фуран-2-ілметил)-3-(алкілтіо)-5-(гетерил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміни, де в якості гетерильних замісників є фрагменти ядра піридину. Встановлено будову та вивчено фізико-хімічні властивості синтезованих сполук.

Ключові слова: 1,2,4-триазол; алкіл похідні; фізико-хімічні властивості

ВСТУП

Перспективним напрямком сучасної хімічної науки та фармакології є синтез і дослідження речовин з яскраво вираженою біологічною активністю, до числа яких належить великий ряд похідних 1,2,4-триазолу. В останні два десятиліття інтерес до цих сполук неухильно зростає як і кількість публікацій з хімії 1,2,4-триазолу [2,3,5,6,7]. До теперішнього часу сотні похідних 1,2,4-триазол-3-тіону вже випробувані на біологічну активність, переважна більшість з яких показала позитивний результат. Таким чином, синтез нових похідних 1,2,4-триазол-3-тіону є перспективним у плані створення нових потенційних високоефективних лікарських засобів.

Метою нашого дослідження на даному етапі роботи було отримання нових S-похідних 5-гетерил-4-(4-R-іламіно)-1,2,4-триазол-3-тіолів: N-(4-хлорбензил)-3-(алкілтіо)-5-(гетерил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів та N-(фуран-2-ілметил)-3-(алкілтіо)-5-(гетерил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів, де в якості гетерильних замісників є фрагменти ядра піридину, встановлення будови та закономірності «будова-дія», вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

В якості вихідних речовин нами були використані 4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, 4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, 4-(фуран-2-ілметиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, 4-(фуран-2-ілметиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол (I, II, табл. 1), які були отримані додаванням подвійної кількості натрію боргідриду до 4-(4-хлорбензиліденаміно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу, 4-(4-хлорбензиліденаміно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу, 4-(фуран-2-ілметиленаміно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу, 4-(фуран-2-ілметиленаміно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу в середовищі метилового спирту і води у співвідношенні 30:1. Через 24 години розчин відфільтровуємо, нейтралізуємо ацетатною кислотою, після чого випадає осад відповідних тіолів. Синтез N-(4-хлорбензил)-3-(алкілтіо)-5-(гетерил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів та N-(фуран-2-ілметил)-3-(алкілтіо)-5-(гетерил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів, де в якості гетерильних замісників є фрагменти ядра піридину (сполуки Іа — Іж, IIа — IIж, табл. 1, IIIа — IIIз, IVа — IVе, табл. 2), здійснено взаємодію відповідних тіолів (сполуки I, II, табл. 1) з галогеналканами (1-бромпропаном, 1-бромбутаном, 1-бромпентаном, 1-бромгексаном, 1-бромгептаном, 1-бромоктаном, 1-бромнонаном, 1-бромдеканом) в середовищі н-бутанолу.

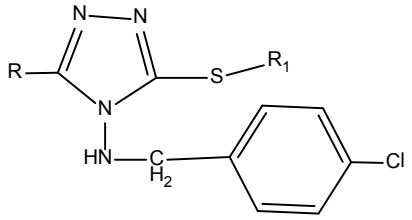
Отримані таким чином сполуки являють собою кристалічні речовини білого (I, Іа, Ів, Іг, Ід, Іе, Іж, II, III, IIIв, IV,), жовтого (IIв, IIг, IId, IIж, IVв), світло жовтого (Іб, IIе, IIIа, IVг), помаранчевого (IIб), коричневого (IVа, IVе) або світло коричневого (IIа, IIIб, IIIг, IIId, IIIе, IIIж, IIIз, IVб, IVд) кольору. Для аналізу отримані сполуки були перекристалізовані з метанолу або н-бутанолу. Фізико-хімічні константи отриманих сполук наведені в табл. 1 та 2.

4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, 4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, 4-(фуран-2-ілметиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, 4-(фуран-2-ілметил-

© А.А. Сафонов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, О.М. Ачкасова, 2011

Таблиця 1

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ КОНСТАНТИ 4-(4-ХЛОРБЕНЗИЛАМІНО)-5-R-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ ТА N-(4-ХЛОРБЕНЗИЛ)-3-R_1-5-R-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-АМІНІВ



Сполука, №	R	R_1	Тпл., °C	Брутто формула	Вихід, %	Вирахувано, %				Знайдено, %			
						C	H	N	S	C	H	N	S
I	піридин-3-іл	H	217-219	$C_{14}H_{12}ClN_5S$	75,84	52,91	3,81	22,04	10,09	52,91	3,79	21,90	10,12
II	піридин-4-іл	H	270-272	$C_{14}H_{12}ClN_5S$	75,00	52,91	3,81	22,04	10,09	53,06	3,83	22,15	10,05
Іа	піридин-3-іл	C_3H_7-н	75-77	$C_{17}H_{18}ClN_5S$	30,55	56,74	5,04	19,46	8,91	56,96	5,06	19,36	8,93
Іб	піридин-3-іл	C_4H_9-н	64-66	$C_{18}H_{20}ClN_5S$	32,08	57,82	5,39	18,73	8,58	58,03	5,37	18,67	8,60
Ів	піридин-3-іл	C_6H_{13}-н	122-123	$C_{20}H_{24}ClN_5S$	69,65	59,76	6,02	17,42	7,98	59,58	6,03	17,35	8,01
Іг	піридин-3-іл	C_7H_{15}-н	102-104	$C_{21}H_{26}ClN_5S$	26,50	60,63	6,30	16,84	7,71	60,50	6,31	16,75	7,68
Ід	піридин-3-іл	C_8H_{17}-н	115-117	$C_{22}H_{28}ClN_5S$	41,86	61,45	6,56	16,29	7,46	61,26	6,58	16,25	7,49
Іе	піридин-3-іл	C_9H_{19}-н	75-78	$C_{23}H_{30}ClN_5S$	36,03	62,21	6,81	15,77	7,22	61,89	6,84	15,70	7,25
Іж	піридин-3-іл	$C_{10}H_{21}$-н	121-123	$C_{24}H_{32}ClN_5S$	39,30	62,93	7,04	15,29	7,00	62,79	7,03	15,36	7,02
IIа	піридин-4-іл	C_4H_9-н	102-104	$C_{18}H_{20}ClN_5S$	47,87	57,82	5,39	18,73	8,58	57,99	5,41	18,82	8,54
IIб	піридин-4-іл	C_5H_{11}-н	70-72	$C_{19}H_{22}ClN_5S$	42,37	58,83	5,72	18,05	8,27	58,65	5,73	18,10	8,29
IIв	піридин-4-іл	C_6H_{13}-н	55-58	$C_{20}H_{24}ClN_5S$	29,85	59,76	6,02	17,42	7,98	59,93	5,99	17,47	8,01
IIг	піридин-4-іл	C_7H_{15}-н	79-81	$C_{21}H_{26}ClN_5S$	33,73	60,63	6,30	16,84	7,71	60,87	6,34	16,92	7,67
IIд	піридин-4-іл	C_8H_{17}-н	78-80	$C_{22}H_{28}ClN_5S$	35,42	61,45	6,56	16,29	7,46	61,14	6,58	16,37	7,43
IIе	піридин-4-іл	C_9H_{19}-н	82-84	$C_{23}H_{30}ClN_5S$	20,27	62,21	6,81	15,77	7,22	52,52	6,83	15,84	7,19
IIж	піридин-4-іл	$C_{10}H_{21}$-н	83-85	$C_{24}H_{32}ClN_5S$	34,93	62,93	7,04	15,29	7,00	62,74	7,04	15,36	7,02

аміно)-5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол (сполуки I, II, табл. 1, III, IV, табл. 2).

До 0,01 Моль 4-(4-хлорбензиліденаміно)-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу або 4-(фуран-2-ілметиленаміно)-5R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу, де R — піридин-3-іл або піридин-4-іл, в середовищі метанол : вода 30:1 додають 0,02 Моль $NaBH_4$ повільно. Через 24 години розчин відфільтровують та нейтралізують ацетатною кислотою. Осад, що утворився, відфільтровують. Для подальшого аналізу речовини (I, II, табл. 1, III, IV, табл. 2) перекристалізовують з н-бутанолу.

N-(4-хлорбензил)-3-(алкілтіо)-5-(гетерил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміни та N-(фуран-2-ілметил)-3-(алкілтіо)-5-(гетерил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміни (сполуки Іа–Іж, IIа–IIж, табл. 1, IIIа–IIIз, IVа–IVе, табл. 2).

До 0,01 Моль 4-(4-хлорбензиламіно)-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу або 4-(фуран-2-ілметиламіно)-5R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу, де R — піридин-3-іл або піридин-4-іл, в середовищі бутанолу додають 0,01 Моль NaOH. Нагрівають до розчинення осаду. Додають 0,01 Моль галогеналкану (1-бромпропану, або 1-бромбутану, або 1-бромпентану, або 1-бромгексану, або 1-бромгептану, або 1-бромоктану, або 1-бромнонану, або 1-бромдекану). Кип'ятять до нейтрального pH середовища. Випаровують. Перекристалізовують з метанолу. Отримують речовини (Іа–Іж, IIа–IIж, табл. 1, IIIа–IIIз, IVа–IVе, табл. 2).

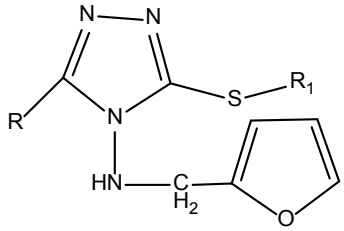
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Будову всіх синтезованих нами сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: елементного аналізу, ІЧ-, УФ-спектроскопії, ПМР-спектрометрії, а їх індивідуальність — методом тонкошарової хроматографії [1].

В ІЧ-спектрі сполук Іа–Іж, IIа–IIж (рис. 1) наявні смуги коливання груп, характерних для ядра 1,2,4-триазолу: NH– — в межах 3400–3100 $см^{-1}$, –C=N– — 1690–1620 $см^{-1}$. Також присутні смуги коливань груп –C–S– при 705–570 $см^{-1}$. Наявні смуги коливання, характерні для групи $–CH_3$

Таблиця 2

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ КОНСТАНТИ 4-(ФУРАН-2-ІЛМЕТИЛАМІНО)-5-R-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ ТА N-(ФУРАН-2-ІЛМЕТИЛ)-3-R_1-5-R-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-АМІНІВ



Сполука, №	R	R_1	Тпл.,°С	Брутто формула	Вихід, %	Вирахувано, %				Знайдено, %			
III	піридин-3-іл	H	105-107	$C_{12}H_{11}N_5OS$	71,83	52,73	4,06	25,62	11,73	52,51	4,07	25,51	11,67
IV	піридин-4-іл	H	226-228	$C_{12}H_{11}N_5OS$	66,66	52,73	4,06	25,62	11,73	52,57	4,08	25,72	11,69
IIIа	піридин-3-іл	C_3H_7-н	65-67	$C_{15}H_{17}N_5OS$	72,73	57,12	5,43	22,21	10,17	57,29	5,41	22,27	10,20
IIIб	піридин-3-іл	C_4H_9-н	116-118	$C_{16}H_{19}N_5OS$	48,69	58,34	5,81	21,26	9,73	58,04	5,78	21,19	9,76
IIIв	піридин-3-іл	C_5H_{11}-н	160-162	$C_{17}H_{21}N_5OS$	41,67	59,45	6,16	20,39	9,34	59,63	6,17	20,45	9,34
IIIг	піридин-3-іл	C_6H_{13}-н	60-63	$C_{18}H_{23}N_5OS$	26,89	60,48	6,49	19,59	8,97	60,17	6,51	19,66	8,93
IIIд	піридин-3-іл	C_7H_{15}-н	82-84	$C_{19}H_{25}N_5OS$	37,19	61,43	6,78	18,85	8,63	61,24	6,80	18,92	8,64
IIIе	піридин-3-іл	C_8H_{17}-н	41-43	$C_{20}H_{27}N_5OS$	20,78	62,31	7,06	18,17	8,32	61,99	7,08	18,24	8,33
IIIж	піридин-3-іл	C_9H_{19}-н	49-52	$C_{21}H_{29}N_5OS$	32,58	63,13	7,32	17,53	8,03	62,81	7,33	17,45	8,01
IIIз	піридин-3-іл	$C_{10}H_{21}$-н	45-47	$C_{22}H_{31}N_5OS$	38,74	63,89	7,56	16,93	7,75	63,57	7,54	16,84	7,75
IVа	піридин-4-іл	C_3H_7-н	135-137	$C_{15}H_{17}N_5OS$	43,17	57,12	5,43	22,21	10,17	56,98	5,44	22,29	10,22
IVб	піридин-4-іл	C_4H_9-н	53-55	$C_{16}H_{19}N_5OS$	27,35	58,34	5,81	21,26	9,73	58,16	5,78	21,17	9,77
IVв	піридин-4-іл	C_7H_{15}-н	82-85	$C_{19}H_{25}N_5OS$	32,34	61,43	6,78	18,85	8,63	61,30	6,76	18,77	8,67
IVг	піридин-4-іл	C_8H_{17}-н	50-52	$C_{20}H_{27}N_5OS$	15,58	62,31	7,06	18,17	8,32	62,12	7,09	18,24	8,29
IVд	піридин-4-іл	C_9H_{19}-н	108-111	$C_{21}H_{29}N_5OS$	35,08	63,13	7,32	17,53	8,03	62,81	7,34	17,58	8,00
IVе	піридин-4-іл	$C_{10}H_{21}$-н	53-56	$C_{22}H_{31}N_5OS$	31,47	63,89	7,56	16,93	7,75	63,57	7,59	16,87	7,72

в межах 2975-2950 $см^{-1}$ та групи $–CH_2$ — 2940–2915 $см^{-1}$.

При вивченні ІЧ-спектрів сполук IIIа–IIIз, IVа–IVе нами виявлені смуги валентних коливань NH-груп в межах 3400-3100 $см^{-1}$, груп –C=N– при 1690–1620 $см^{-1}$. Присутні характерні коливання групи $–CH_3$ в межах 2975-2950 $см^{-1}$ та групи $–CH_2–$ 2940–2915 $см^{-1}$. Наявні характерні валентні коливання для фуранового циклу в межах 3165–3125 $см^{-1}$ (рис. 2).

Вивчення антимікробної та протигрибкової активності проводилось у бактеріологічній лабораторії Запорізької обласної клінічної лікарні диско-дифузійним методом (ДДМ) [4] на середовищі Мюллера-Хінтона на наступних штамах мікроорганізмів: грампозитивні коки (Staphylococcus aureus ATCC 25923, Enterococcus aeruginosa, E. Faecalis ATCC 29212), грамнегативні палички (Pseudomonas aeruginosa ПСС27853, Escherichia coli ATCC 25922), факультативно-анаеробні грамнегативні палички (Klebsiella pneumonia) та гриби (Candida albicans ATCC 885653). При визначенні чутливості використовують стандартний інокулюм, що відповідає 0,5 за стандартом МакФарланда, тобто містить приблизно $1,5 \times 10^8$ КУО/$см^3$. Стандартний інокулюм наносять піпеткою на поверхню чашки Петрі з поживним середовищем в об'ємі 1–2 $см^3$, рівномірно розподіляють по поверхні похитуванням, надлишок інокулюму видаляють піпеткою.

На поверхню агару наносять стандартні стерилізовані паперові диски (6 мм діаметром), як було імпрегновано розчином синтезованих сполук у ДМСО (100 мкг/диск). Тривалість інкубації чашок з бактеріями — 24 год при температурі 35°С, з грибами — 48–72 год при 28–30°С. Діаметр зон затримки росту виміря-

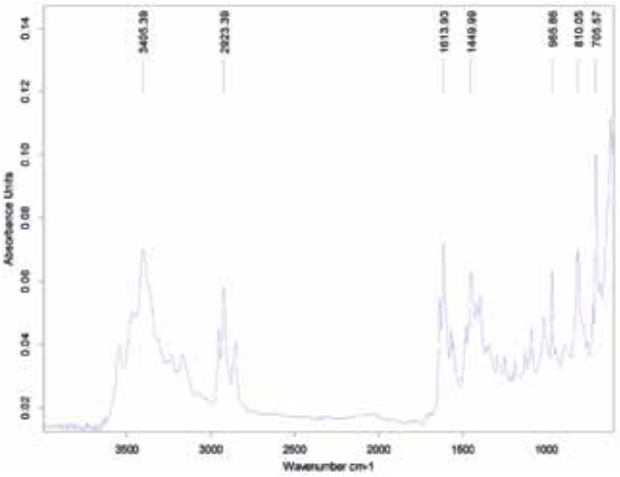


Рис. 1. *ІЧ-спектр N-(4-хлорбензил)-3-(гептилтіо)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміну (сполука Іг).*

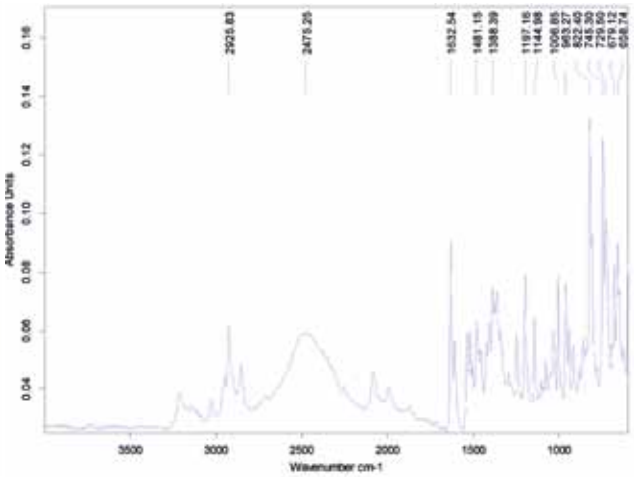


Рис. 2. *ІЧ-спектр N-(фуран-2-ілметил)-3-(гептилтіо)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміну.*

ють з точністю до 1 мм. Диск тільки з ДМСО не викликав інгібування росту зазначених мікроорганізмів.

Серед сполук даного класу є речовини, що проявляють помірну бактеріостатичну дію. Вони діють на St. aureus ATCC 25923 (сполуки IIд та IIIд) та на C. Albicans ATCC 885-653 (сполука IIIд).

ВИСНОВКИ

Синтезовано ряд нових сполук S-похідних 5-R-1,2,4-триазол-3-тіону, а саме N-(4-хлорбензил)-3-(алкілтіо)-5-(гетерил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміни та N-(фуран-2-ілметил)-3-(алкілтіо)-5-(гетерил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміни, будову яких встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Досліджено фізико-хімічні властивості та антимікробну дію отриманих речовин.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. — М.: Высш. шк., 1971. — 264 с.
2. Каплаушенко А.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів: дис. ... канд. фармац. наук. — К., 2006. — 201 с.
3. Каплаушенко А.Г., Книш Є.Г., Панасенко О.І. // Фармац. часопис. — 2007. — Т. 1, № 1. — С. 32-35.
4. Наказ МОЗ України №167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».
5. Парченко В.В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, які містять ядро фурану: дис. ... канд. фармац. наук. — К., 2006. — 207 с.
6. Синтез, фізико-хімічні властивості та протисудомна активність 2-[5-(фуран-2-іл)-4R_1-1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів / [В.В. Парченко, Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, І.Б. Самура та ін.] // Актуальні питания фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. — Запоріжжя, 2007. — Вип. XX. — С. 150-154.
7. Синтез ряду амідів і гідразидів 2-(4-R-5-R_1-1,2,4-триазол-3-ілтіо) ацетатних кислот / А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Фармац. часопис. — Тернопіль, 2008. — Вип. 4 (8), — С. 6-9.

УДК 615.31:547.792.03/.04.057:615.015.4

А.А. Сафонов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, О.М. Ачкасова

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА S-ПРОИЗВОДНЫХ 5-ГЕТЕРИЛ-4-(4-R-ИЛАМИНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ

Синтезированы новые S-производные 5-гетерил-4-(4-R-иламино)-1,2,4-триазол-3-тиолов: N-(4-хлорбензил)-3-(алкилтио)-5-(гетерил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амины и N-(фуран-2-илметил)-3-(алкилтио)-5-(гетерил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амины, где в роли гетерильных заместителей фрагменты ядра пиридина. Установлено строение и изучены физико-химические свойства синтезированных соединений.

Ключевые слова*:* 1,2,4-триазол; алкил производные; физико-химические свойства

UDC 615.31:547.792.03/.04.057:615.015.4

A.A. Safonov, O.I. Panasenko, E.G. Knysh, O.M. Achkasova

SYNTHESIS, PHYSICOCHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF DERIVATIVES S-5 HETERYL-4-(4-R-YLAMINO) -1,2,4-TRIAZOL-3-THIOLS

New S-derivatives 5-heteryl-4-(4-R-ylamino)-1,2,4-triazol-3-thiols: N-(4-chlorbenzyl)-3-(alkiltio)-5-(heteryl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines and N-(furyl-2-ylmethyl)-3-(alkiltio)-5-(heteryl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines have been synthesized, where as heteryl substituted elements fragments of pyridine nucleus have been presented. The structure and physicochemical properties of the synthesized compounds have been studied.

Key words: 1,2,4-triazol; alkyl derivatives; physicalo-chemical properties

Адреса для листування:
69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.
Кафедра токсикологічної та неорганічної хімії
Тел. (0612) 34-22-61.
e-mail: safon077@mail.ru

Надійшла до редакції:
10.06.2011

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

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10–11 сторінок), присвячені біофармацевтичним дослідженням лікарських препаратів, експериментальній фармакології, біохімії, фармакогнозії та фармхімії. Перевага в опублікуванні надається статтям, які містять дані щодо використання результатів біологічних, біохімічних, фармакологічних і біофармацевтичних досліджень.
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: індекс УДК, ініціали та прізвища всіх авторів (рівняти по лівому краю), назва організацій (курсив, рівняти по лівому краю), в яких виконана робота (якщо авторів декілька, відомості про кожного подаються окремими рядками), назва статті (жирним шрифтом, рівняти по лівому краю), анотація укр. мовою (по центру: АНОТАЦІЯ; з абзацу: текст анотації; з абзацу: Ключові слова: перелік ключових слів (понять) у кількості 3–8. Далі з абзацу (через пропущений рядок) починається текст статті.
3. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті і виділяти обов'язкові структурні елементи:
   3.1. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими або практичними питаннями.
   3.2. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано вирішення даної проблеми і на які спирається автор.
   3.3. Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття.
   3.4. Формулювання цілей (завдання) статті.
   3.5. Викладення основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів.
   3.6. Висновки з проведеного дослідження та перспективи подальшого розвитку даного напрямку.
   3.7. Перелік використаних джерел інформації, розташованих за алфавітом (спочатку — роботи вітчизняних авторів, потім — зарубіжних). Цитовані джерела позначаються у тексті цифрами (у квадратних дужках). Джерел інформації має бути не менше п'яти; оформлення — за останніми вимогами ВАК.
4. Стаття супроводжується трьома анотаціями: українською (на початку статті, якщо вона написана українською мовою), російською та англійською (в кінці статті). Анотації повинні містити: індекс УДК, ініціали та прізвища всіх авторів, назву статті, ключові слова. Зразок оформлення анотацій:

УДК	UDC
Инициалы и фамилии авторов	L. P. Dorokhova
НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	DIRECTIONS OF THE ARTICLE
АННОТАЦИЯ	RESUME
Текст (с абзаца)	The view the constant
Ключевые слова	Key words

5. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw (версія не пізніше 11); ISIS draw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw (версія не пізніше 11); рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300–600dpi Gray Scale (256 градацій сірого), JPG не менше 1 Мб. Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см. Кожен рисунок, діаграма, таблиця подаються в окремому файлі.
6. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.
7. Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотньому боці кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.
8. Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовок. На полях рукопису необхідно вказати місце розташування рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.
9. Усі матеріали подаються до редакції у двох екземплярах. Один екземпляр друкується так, як передбачено автором розташування всього графічного і текстового матеріалу. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами і оформляється окремо: текст, рисунки, діаграми, схеми.
10. Стаття супроводжується експертним висновком, рецензією та направленням від організації (для авторів НФаУ — це розпорядження «До друку» за підписом відповідальної особи НФаУ).
11. До статті на окремому аркуші та в електронному вигляді додаються відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування; номери телефонів і факсів, E-mail.
12. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.
13. 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.
14. До друкованого варіанту статті (2 екз.) додається електронна копія на дискеті (або на іншому виді електронного носія) у форматі MS Word.
15. Статті приймаються відповідальним секретарем журналу Галузінською Л.В.
    за адресою: м. Харків, вул. Мельникова, 12, кафедра біохімії.
    К. т. (057) 706-30-99, (067) 119-94-85. E-mail: azagayko@mail.ru, ljubvgaluzinskaja@rambler.ru.

ЗМІСТ

БІОХІМІЯ

АКТИВНІСТЬ ОКРЕМИХ ФЕРМЕНТІВ АЛЬТЕРНАТИВНОГО УТВОРЕННЯ АНГІОТЕНЗИНУ II ТА ДЕСТРУКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ АМІНАЗИНУ

Л.М. Самохіна, М.Ф. Стародуб, В.В. Ломако 4

ФАРМАКОЛОГІЯ

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА

О. Є. Богуцька 12

ВИВЧЕННЯ АНТИПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ ТА КОРЕНЯ ЛОПУХА ВЕЛИКОГО

Мохамад Махмуд Ассаф, К.Г. Щокіна, С.М. Дроговоз, Я.О. Бутко 16

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТА ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ІНДОЛІНОРЕНУ

Т.І. Тюпка, А.Ю. Маркіна, Н.М. Кононенко, С.В. Колісник 20

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ СИНТЕТИЧНИХ ОЛІГОПЕПТИДІВ

І.В. Трутаєв 24

ПІДБІР МІНІМАЛЬНО ДІЮЧОЇ ДОЗИ ЕКСТРАКТУ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ХРІНУ ЗВИЧАЙНОГО НА МОДЕЛІ ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО ГЕПАТИТУ

Е.М. Вашкеба, Л.С. Фіра 28

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВМІСТУ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ КОРИ ДУБА У СКЛАДІ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ МАЗІ

О.В. Ткачова, Л.В. Яковлєва, О.М. Горбань 32

ВИВЧЕННЯ МІСЦЕВОПОДРАЗНЮВАЛЬНОЇ ДІЇ ТА ВПЛИВУ НА СТАН ЕСТРАЛЬНОГО ЦИКЛУ НОВИХ ПЕСАРІЇВ «КЛІМЕДЕКС», «МЕЛАНІЗОЛ» ТА «ФІТОВАГІН»

К.О. Степанова, О.В. Должикова, А.В. Малоштан 36

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИЦИТОЛІТИЧНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ З ШИШОК ХМЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО НА МОДЕЛІ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ

В.А. Уланова, А.Г. Кононенко, І.М. Мудрик, О.А. Щербак 39

ФАРМАКОГНОЗІЯ

ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК АЛЬБІЦІЇ ЛЕНКОРАНСЬКОЇ

О.В. Демешко, С.В. Ковальов, А.В. Мигаль 44

АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ТРАВИ *DRACOCEPHALUM GRANDIFLORUM* L.

С.М. Марчишин, М.І. Шанайда, Ю.А. Пасемків 50

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ S-ПОХІДНИХ 5-ГЕТЕРИЛ-4-(4-R-ІЛАМІНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

А.А. Сафонов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, О.М. Ачкасова 56

СОДЕРЖАНИЕ

АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ АЛЬТЕРНАТИВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ АНГИОТЕНЗИНА II И ДЕСТРУКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ АМИНАЗИНА
Л.М.Самохина, Н.Ф.Стародуб, В.В.Ломако 4

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ ПЧЕЛОВОДСТВА
Е.Е. Богуцкая 12

ИЗУЧЕНИЕ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ГУСТЫХ ЭКСТРАКТОВ ЛИСТЬЕВ И КОРНЯ ЛОПУХА БОЛЬШОГО
Мохамад Махмуд Ассаф, Е.Г. Щекина, С.М. Дроговоз, Я.А. Бутко 16

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ИНДОЛИНОРЕНА
Т.И.Тюпка, А.Ю.Маркина, Н.Н.Кононенко, С.В.Колесник 20

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОЛИГОПЕПТИДОВ
И.В.Трутаев 24

ПОДБОР МИНИМАЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩЕЙ ДОЗЫ ЭКСТРАКТА ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ХРЕНА ОБЫКНОВЕННОГО НА МОДЕЛИ ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО ГЕПАТИТА
Э.М. Вашкеба, Л.С. Фира 28

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА КОРЫ ДУБА В СОСТАВЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ МАЗИ
О.В.Ткачева, Л.В.Яковлева, Е.Н.Горбань 32

ИЗУЧЕНИЕ МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ И ВЛИЯНИЯ НА ЭСТРАЛЬНЫЙ ЦИКЛ НОВЫХ ПЕССАРИЕВ «КЛИМЕДЕКС», «МЕЛАНИЗОЛ» И «ФИТОВАГИН»
Е.А. Степанова, Е.В. Должикова, А.В. Малоштан 36

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИЦИТОЛИТИЧЕСКОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ИЗ ШИШЕК ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО НА МОДЕЛИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У КРЫС
В.А. Уланова, А.Г. Кононенко, И.М. Мудрик, Е.А. Щербак. 39

ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ АЛЬБИЦИИ ЛЕНКОРАНСКОЙ
О.В. Демешко, С.В. Ковалев, А.В. Мигаль 44

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ТРАВЫ *DRACOCEPHALUM GRANDIFLORUM* **L.**
С.М. Марчишин, М.И. Шанайда, Ю.А. Пасемкив 50

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА S-ПРОИЗВОДНЫХ 5-ГЕТЕРИЛ-4-(4-R-ИЛАМИНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ
А.А.Сафонов, О.И.Панасенко, Е.Г.Кныш, О.М.Ачкасова 56

CONTENTS

ACTIVITY OF SOME ENZYMES OF ALTERNATIVE FORMATION OF ANGIOTENSIN II AND ENDOTHELIUM DESTRUCTION IN RATS BY AMINAZINE ACTION
L.M.Samokhina, M.F.Starodub, V.V.Lomako 4

RESEARCH OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF MEDICINE ON THE BASIS OF THE BEEKEEPING PRODUCTS
O.E. Bogutska 12

STUDY OF THE ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY OF THICK EXCTRACTS OF LEAVES AND ROOTS OF THE COMMON BURDOCK
Mohamad Mahmud Assaf, K.G. Shchokina, S.M. Drogovoz, Ya.A. Butko 16

STUDYING OF ACUTE AND CHRONIC TOXICITY OF INDOLINOREN
T.I.Tyupka, A.Yu.Markina, N.M.Kononenko, S.V.Kolisnyk 20

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF ACUTE TOXICITY OF SYNTHETIC OLIGOPEPTIDES
I.V.Trutaev 24

SELECTION OF MINIMUM SERVING DOSE OF EXTRACT FROM THE OVERGROUND PART OF HORSERADISH ON THE MODEL OF HEPATITIS PARACETAMOL
E. M. Vashkeba, L.S. Fira 28

EXPERIMENTAL GROUNDING OF MAINTENANCE OF THICK EXTRACT OF BARK OF OAK COMPOSITION REPARATIVE OINTMENT
O.V.Tkachova, L.V.Yakovleva, O.M.Gorban 32

THE STUDY OF THE IRRITATION ACTION AND INFLUENCE ON ESTROUS CYCLE STATE OF NEW PESSARIES «KLIMEDEKS», «MELANIZOL» AND «FITOVAGIN»
K.O. Stepanova, O.V. Dolzhykova, A.V. Maloshtan 36

THE INVESTIGATION OF ANTICYTOLYTIC AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF HUMULUS LUPULUS CONES EXTRACT ON THE MODEL OF ACUTE TETRACHLOROMETANE AFFECTION OF RAT'S LIVER
V.A. Ulanova, A.G. Kononenko, I.M. Mudrik, O.A. Shcherbak 39

RESEARCHES OF PHENOL COMPOUNDS OF THE ALBIZZIA JULIBRISSIN DURAZZ
O.V. Demeshko, S.V. Kovalev, A.V. Migal 44

AMINO ACIDS COMPOSITION OF HERB **OF** *DRACOCEPHALUM GRANDIFLORUM* **L.**
S.M. Marchyshyn, M.I. Shanayda, Yu.A. Pasemkiv 50

SYNTHESIS, PHYSICOCHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF DERIVATIVES S-5 HETERYL-4-(4-R-YLAMINO) -1,2,4-TRIAZOL-3-THIOLS
A.A.Safonov, O.I.Panasenko, E.G.Knysh, O.M.Achkasova 56

Для нотаток

Для нотаток

Для нотаток

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

Підписано до друку 29.08.2011 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Ум. друк. арк. 5,58. Обл.-вид. арк. 8,0
Тираж 1500 пр.

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