
СПІВЗАСНОВНИКИ

Національна академія медичних наук України •
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України» •
Державне підприємство «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України» •
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фармакологів України»

ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ PHARMACOLOGY AND DRUG TOXICOLOGY

Науково-практичне видання

Журнал заснований у серпні 2007 р.

Виходить 1 раз на 2 місяці

№ 1 (57)/2018

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ

- Бондаренко Л. Б.* Біомаркери метаболічного синдрому: нові аспекти 3
Цивунін В. В., Дроговоз С. М., Штриголь С. Ю., Штробля А. Л. Безпечна та ефективна альтернатива допінгу: використання карбокситерапії в спорті 13

У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

- Бондарев Є. В., Штриголь С. Ю., Горбач Т. В.* Вміст інтерлейкінів IL-1 β та IL-10 у крові за гострої холодової травми в щурів 21
Демченко С. А., Бухтіарова Т. А., Бобкова Л. С., Демченко А. М. Синтез і противірусна активність похідних 1-(2,3-дигідробензо [1,4]діоксан-6-їл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-3Н-імідазо[1,2-а]азепінію та субстанції Амізону 26
Елінська А. М., Швайковська О. О., Костенко В. О. Вплив епігалокатехін-3-галату на продукцію активних форм кисню й азоту в тканинах пародонта та слинних залоз щурів за умов системної запальної відповіді 32
Калько К. О., Міщенко О. Я., Позднякова А. Ю., Деримедвідь Л. В., Золотайкіна М. Ю., Гонтова Т. М., Почелова О. В. Скринінгові дослідження жовчогінної активності рідкого екстракту трави пижма звичайного (*Tanacetum vulgare*) за умов субхронічного гепатиту в щурів 39
Товчига О. В., Штриголь С. Ю., Лар'яновська Ю. Б. Вплив настойки яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) та метформіну на гістоструктуру та функцію нирок щурів з алоксановим діабетом 45
Яцина О. І., Паршиков О. В., Костев Ф. І., Соловійов А. І. Кверцетин нормалізує скоротливу активність гіперактивного сечового міхура щурів 59

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

- Пахольчук О. П.* Оцінка патогенетично обгрунтованого лікування шкірних проявів харчової гіперчутливості в дітей 66
-

Є. В. Бондарєв, С. Ю. Штриголь, Т. В. Горбач

Вміст інтерлейкінів IL-1 β та IL-10 у крові за гострої холодової травми в щурів

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: холодова травма, фригопротекторна дія, глюкозаміну гідрохлорид, інтерлейкіни (IL-1 β та IL-10)

Холодові травми (ХТ) належать до актуальних проблем сьогодення та виникають за дії на організм низьких температур [1, 2]. Так, за статистикою Управління з екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України в січні 2017 року до медичних закладів звернулися 869 осіб з переохолодженням і відмороженням, за офіційними даними 40 осіб померло [3].

ХТ може піддаватися як організм в цілому, так і різні його частини. Найчастіше спостерігається відмороження кінцівок, носа, вух і щік. Головними причинами розвитку відмороження є вплив низької температури довкілля, підвищена вологість повітря, судинна патологія кінцівок, серцево-судинні захворювання, перевтома, виснаження організму, алкогольне сп'яніння та інші [4, 5].

Дія холоду призводить до порушень з боку імунної системи: порушується фагоцитарна активність лейкоцитів, підвищується кількість деяких видів імунoglobulinів, знижується вміст Т- і В-лімфоцитів, змінюється рівень білків гострої фази запалення тощо [6, 7]. Важливою патогенетичною ланкою цих змін є цитокіни [8, 9]. Провідне місце серед прозапальних інтерлейкінів посідає інтерлейкін-1 (IL-1), який є одним з найважливіших ендогенних регуляторів різноманітних захисних реакцій організму – специфічних (імунологічних) і неспецифічних (запалення та стрес). Привертає також увагу інтерлейкін-10 (IL-10), який має протизапальні властивості.

Збереження життя та здоров'я, оптимізація функціонального стану та працездатності людини в умовах холодово-

го впливу довкілля є одним з важливих завдань сучасної медицини. Підвищення холодової резистентності є одним з найменш вивчених напрямів фармакології, проблема ефективної терапії ХТ дотепер не вирішена, тому постійно проводиться пошук нових схем лікування та препаратів з фригопротекторними властивостями.

Сьогодні як фригопротектори найчастіше застосовують актопротектори, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які впливають на основні ланки патогенезу ХТ [10]. На жаль, сучасні фригопротектори не завжди є досить ефективними та мають серйозні побічні ефекти. До того самого арсенал фригопротекторів на ринку України обмежений.

У наших попередніх дослідженнях доведено, що глюкозаміну гідрохлорид (Г г/х) за гострої ХТ чинить виразну захисну дію: зменшує гіпотермію, покращує виживаність тварин, рухову та фізичну активність, нормалізує реологічні властивості крові, перевершуючи ацетилсаліцилову кислоту (АСК) – відомий фригопротектор [11–13].

Усі ці переваги обґрунтовують доцільність поглибленого вивчення препаратів глюкозаміну як потенційних засобів лікування ХТ. Зокрема, залишається невідомим їхній вплив на стан цитокінів за гострої ХТ.

Мета дослідження – вивчення впливу препаратів глюкозаміну та АСК на вміст інтерлейкінів прозапальної та протизапальної дії (IL-1 β та IL-10) у крові щурів після гострого загального охолодження (ГЗО).

Матеріали та методи. Дослідження виконано в осінній період на 30 білих щурах самицях масою 210–250 г. Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні віварію за вільного доступу

до води, постійної вологості та температурного режиму +22–23 °С. Протокол дослідження узгоджується з біоетичними нормами та відповідає «Загальним етичним принципам експериментів на тваринах» (Україна, 2001), а також не суперечить положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) [14].

Досліджувані препарати – 0,9 % розчин NaCl (контроль), «Глюкозамін-С БХФЗ» (Україна), субстанцію Г г/х (Sigma-Aldrich, Німеччина) та розчинні таблетки АСК («Baeyer», Німеччина) – вводили у вигляді водного розчину внутрішньошлунково (в/ш) у профілактичному режимі за 30 хв до ХТ [11]. Тварин розділили на 5 груп: 1 група – інтактний контроль (ІК) (n = 6), щурам вводили розчин NaCl (1 мл/100 г); 2 група – контрольна патологія (ХТ), тваринам вводили розчин NaCl (1 мл / 100 г) (n = 6); 3 група – АСК (25 мг/ кг) + ХТ (n = 6); 4 група – «Глюкозамін-С БХФЗ» у дозі 82,5 мг/кг (ця доза еквівалентна 50 мг/кг Г г/х) + ХТ (n = 6); 5 група – Г г/х (50 мг/кг) + ХТ (n = 6). Дози Г г/х 50 мг/кг та АСК 25 мг/кг є умовно ефективними за ХТ [12]. Для введення щурам «Глюкозаміну-С БХФЗ» розчиняли вміст капсули у воді.

Для моделювання гострої ХТ щурів вміщували до прозорих пластикових кліток без обмеження доступу до повітря та розташовували в морозильній камері «Nord Inter-300» (-18 °С) на 2 год [11].

Як інтегральний показник стану тварин після гострої ХТ використовували ректальну температуру, яку вимірювали через 30 хв після холодового пливу цифровим термометром WSD-10. Вплив препаратів на вміст ІЛ-1β та ІЛ-10 у сироватці крові визначали у той самий термін, що й температуру тіла. Інтерлейкіни вимірювали імуноферментним методом за допомогою наборів «Вектор-Бест, Росія» (А-8774 та А-8766).

Для статистичної обробки використовували критерій Стьюдента в разі нормального розподілу, за його відсутності – непараметричний критерій W Уайта. Проводили кореляційний аналіз

зв'язку окремих показників за Спирменом. Відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$ [15]. Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних програм «Statistica, V. 6,0».

Результати та їх обговорення. Через 30 хв після закінчення холодового впливу виявлено виразну гіпотермію, що свідчить про тяжкість стану тварин. У всіх експериментальних групах спостерігали вірогідне ($p < 0,05$) зниження ректальної температури порівняно з групою ІК. У групі контрольної патології вона знижувалася в середньому на 4,2 °С, у групі АСК – на 4,4 °С, «Глюкозаміну-С БХФЗ» – на 3,5 °С та Г г/х – на 3,2 °С (рисунок).

Під впливом «Глюкозаміну-С БХФЗ» та Г г/х спостерігали вірогідно вищі показники ректальної температури порівняно з такими в контрольній патології та на тлі АСК. Найкращий ефект нормалізації ректальної температури спостерігали за дії Г г/х, цей показник був вірогідно вищим ($p < 0,05$) порівняно з таким у групах контрольної патології, АСК та «Глюкозаміну-С БХФЗ».

Наступним етапом дослідження було вивчення впливу препаратів глюкозаміну та АСК на вміст інтерлейкінів ІЛ-1β та ІЛ-10 у сироватці крові після ГЗО (таблиця).

За визначення інтерлейкіну ІЛ-1β спостерігали вірогідне підвищення його вмісту в тварин груп контрольної патології, АСК та «Глюкозаміну-С БХФЗ» відносно показника інтактного контролю. Це може свідчити про розвиток запальної реакції після пошкоджувальної дії холоду.

Під впливом АСК, «Глюкозаміну-С БХФЗ» та Г г/х спостерігали вірогідне зниження рівня ІЛ-1β відносно контрольної патології. Визначено, що під впливом Г г/х рівень інтерлейкіну ІЛ-1β був вірогідно найнижчим стосовно всіх досліджуваних груп та максимально наближався до рівня інтактного контролю. Це свідчить про виразні протизапальні властивості досліджуваних препаратів, особливо Г г/х.

У групі контрольної патології виявлено вірогідне зниження вмісту інтерлейкіну

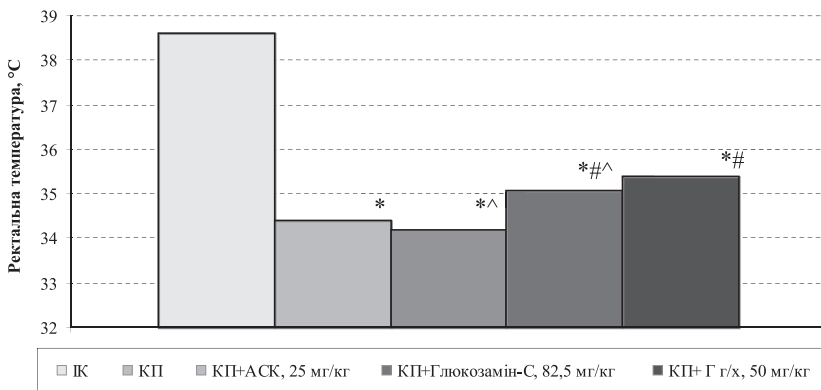


Рисунок. Показники ректальної температури в щурів через 30 хв після гострої холодової травми

Примітка. *Вірогідно щодо інтактного контролю, $p < 0,05$; #вірогідно щодо групи ХТ, $p < 0,05$; ^вірогідно щодо Г г/х, $p < 0,05$.

IL-10 порівняно з групою інтактного контролю. Під впливом АСК, «Глюкозаміну-С БХФЗ» та Г г/х спостерігали вірогідне підвищення рівня IL-10 щодо інтактного контролю та групи контрольної патології. Найвищий вміст інтерлейкіну IL-10 виявлено в групі Г г/х, який вірогідно перевищував відповідні показники груп інтактного контролю, контрольної патології, АСК та «Глюкозаміну-С БХФЗ».

Кореляційний аналіз виявив зв'язок між вмістом IL-1 β та IL-10. Так, у групі інтактного контролю має місце від'ємний зв'язок середньої сили між IL-1 β та IL-10 ($\rho = -0,319$).

За умов ГЗО характер кореляційного зв'язку змінюється. У групі ХТ з'являється сильний прямий зв'язок між вмістом IL-1 β та IL-10 ($\rho = 0,886$, $p < 0,05$).

У групі АСК виявлено відновлення зв'язку між інтерлейкінами IL-1 β та IL-10: кореляційний зв'язок стає від'ємним середньої сили ($\rho = -0,371$). Це може свідчити про компенсаторне підвищення вмісту IL-10 за посиленої продукції прозапального цитокіну IL-1 β .

Під дією «Глюкозаміну-С БХФЗ» зв'язок між вмістом інтерлейкіну IL-1 β та IL-10 стає від'ємним середньої сили ($\rho = -0,257$), у той час як під впливом Г г/х кореляційний зв'язок між інтерлейкінами IL-1 β та IL-10 є прямим середньої сили ($\rho = 0,543$). Це може свідчити про збереження компенсаторної реакції на вплив холоду. Зростання утворення протизапального цитокіну IL-10 у відповідь на холодове пошкодження тканин, вочевидь, пов'язано зі зниженням рівня IL-1 β .

Таблиця

Показники вмісту інтерлейкінів IL-1 β та IL-10 після гострої холодової травми в щурів

Група	n	Цитокіни, пг/мл	
		IL-1 β	IL-10
Інтактний контроль (ІК)	6	39,94 \pm 0,35	11,21 \pm 0,18
Контрольна патологія (холодова травма, ХТ)	6	131,57 \pm 0,73*	8,38 \pm 0,27*
Холодова травма + ацетилсаліцилова кислота, 25 мг/кг	6	86,63 \pm 0,41**^	23,81 \pm 0,37**^
Холодова травма + «Глюкозаміну-С БХФЗ», 82,5 мг/кг	6	93,80 \pm 0,76**^	19,77 \pm 0,75**^
Холодова травма + глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг	6	36,60 \pm 0,26**	33,14 \pm 0,60**

Примітка. *Вірогідно щодо інтактного контролю, $p < 0,05$; #вірогідно щодо групи ХТ, $p < 0,05$; ^вірогідно щодо Г г/х, $p < 0,05$.

З даних літератури відомо, що за ХТ вміст інтерлейкіну ІЛ-1 β підвищується більше ніж у 3–8 разів після відморожень [16], та виявлено підвищення інтерлейкіну ІЛ-10 [17]. Ці зміни свідчать про компенсаторну реакцію організму на тлі ХТ з розвитком запальної реакції.

Обидва препарати глюкозаміну, на відміну від АСК, сприяють підвищенню ректальної температури після гострої ХТ. Дослідженням вмісту інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-10 виявлено виразну проти-запальну дію препаратів глюкозаміну та АСК. Ця дія полягає в зменшенні вмісту ІЛ-1 β та збільшенні вмісту ІЛ-10. Найефективнішим є Г г/х.

Висновки

1. Гостра ХТ у щурів призводить до статистично значущого зниження ректальної температури, вірогідного підвищення вмісту інтерлейкіну ІЛ-1 β та зниження рівня інтерлейкіну ІЛ-10 у крові, що свідчить про розвиток запального процесу.
2. Доведено, що за умов ГЗО АСК, «Глюкозамін-С БХФЗ» та особливо Г г/х мають виразні протизапальні властивості, про що свідчить вірогідне зниження інтерлейкіну ІЛ-1 β та підвищення вмісту протизапального ІЛ-10 порівняно з групою контрольної патології.

1. Дмитриев А. Холодовые и тепловые травмы / А. Дмитриев // Гражданская защита. – 2012. – № 3. – С. 56–58.
2. Олійник Г. А. Патолофізіологія холодового шоку / Г. А. Олійник // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 8 (55). Интернет-издание «Новости медицины и фармации».
3. Холодная смерть: Минздрав привел страшную статистику смертности от переохлаждения среди граждан Украины [Електронний ресурс] // mk.mk.ua. – 2017. – Режим доступу: <https://www.mk.mk.ua/rubric/social/2017/01/12/35368/>.
4. Патогенетическая общность осложнений при термической травме / К. Г. Шаповалов, В. А. Сизоненко, В. В. Ковалев, Е. Н. Романова // Межобластная научно-практическая конференция травматологов и ортопедов Дальнего Востока, Восточной Сибири, Якутии. – Благовещенск, 2005. – С. 169–171.
5. Олійник Г. А. Клініко-лабораторна та морфофункціональна характеристика холодової хвороби : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.03. «Хірургія» / Г. А. Олійник ; Харківська медична академія післядипломної освіти. – Харків, 2011. – 36 с.
6. Герасимов А. А. Состояние системы резистентности организма у здоровых людей и у больных с холодовой травмой в условиях Забайкалья: автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук / А. А. Герасимов; ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия». – Чита, 1996. – 22 с.
7. Гольдерова А. С. Особенности иммуногематологического статуса больных с отморожениями в республике Саха (Якутия): автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук / А. С. Гольдерова; ГОУ ВПО «Якутский государственный университет имени М. К. Аммосова». – Якутск, 2006. – 20 с.
8. Витковский Ю. А. Роль цитокинов в регуляции системы гемостаза: автореф. дисс. на соискание науч. степени докт. мед. наук / Ю. А. Витковский; ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия». – Чита, 1997. – 40 с.
9. Кузник Б. И. Иммунный ответ и система гемостаза / Б. И. Кузник, Ю. А. Витковский // Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза. – Барнаул, 2000. – С. 119–127.
10. Голохваст К. С. Некоторые аспекты механизма влияния низких температур на человека и животных (литературный обзор) / К. С. Голохваст, В. В. Чайка // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 486–489.
11. Патент 52370, Україна, А61К 31/726, А61Р 43/00 (2009), Застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу фригопротекторної дії / Є. В. Бондарев, С. Ю. Штрыголь, О. Ф. Пімінов, Н. А. Домар. – Заявлено 19.02.2010; Опубл. 25.08.2010. – Бюл. № 16.
12. Бондарев Е. В. Антигипотермические и антиоксидантные свойства глюкозамина гидрохлорида и ацетилсалициловой кислоты в условиях острой холодовой травмы / Е. В. Бондарев, С. Ю. Штрыголь // Вестник фармации. Белоруссия. – 2016. – № 3 (73). – С. 92–97.
13. Бондарев Е. В. Состояние свертывающей системы крови под действием препаратов глюкозамина и ацетилсалициловой кислоты в условиях локальной холодовой травмы / Е. В. Бондарев, С. Ю. Штрыголь // Республиканский научный журнал «Vestnik». Казахстан. – 2017. – № 2 (79). – С. 30–36.
14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [под ред. Р.У. Хабриева]. – Москва : Медицина, 2005. – С. 832.
15. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Москва : Ремедиум. – 2000. – С. 349–354.

16. Содержание цитокинов в крови больных при местной холодовой травме / К. Г. Шаповалов, Е. А. Томина, М. И. Михайличенко [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10. – С. 89–92.
17. Коннов В. А. Содержание медиаторов иммунного ответа в плазме больных с местной холодовой травмой при исходной недостаточности питания / В. А. Коннов, К. Г. Шаповалов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 11, № 5. – С. 34–38.

Є. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь, Т. В. Горбач

Вміст інтерлейкінів IL-1 β та IL-10 у крові за гострої холодової травми в щурів

Холодові травми (ХТ) належать до актуальних проблем сьогодення та виникають за дії на організм низьких температур.

Мета дослідження – вивчення впливу препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислота (АСК) на вміст інтерлейкінів прозапальної та протизапальної дії (IL-1 β та IL-10) у крові щурів після гострого загального охолодження.

Гостра ХТ у щурів призводить до статистично значущого зниження ректальної температури, вірогідного підвищення вмісту IL-1 β та зниження рівня інтерлейкіну IL-10, що свідчить про розвиток запального процесу. Доведено, що за умов гострого загального охолодження АСК, «Глюкозамін-С БХФЗ» та глюкозаміну гідрохлорид (Г г/х) мають виразні протизапальні властивості, про що свідчить вірогідне зниження інтерлейкіну IL-1 β та підвищення вмісту протизапального IL-10 порівняно з групою контрольної патології. Під впливом Г г/х показник IL-1 β був вірогідно нижчим за такий на тлі АСК та «Глюкозаміну-С БХФЗ» та наближався до рівня інтактного контролю.

Ключові слова: холодова травма, фригопротекторна дія, глюкозаміну гідрохлорид, інтерлейкіни (IL-1 β та IL-10)

Е. В. Бондарев, С. Ю. Штрыголь, Т. В. Горбач

Содержание интерлейкинов IL-1 β и IL-10 в крови при острой холодовой травме у крыс

Холодовые травмы (ХТ) относят к актуальным проблемам и возникают они при действии на организм низких температур.

Цель исследования – изучение влияния препаратов глюкозамина и ацетилсалициловой кислоты (АСК) на содержание интерлейкинов провоспалительного и противовоспалительного действия (IL-1 β и IL-10) в крови крыс после острого общего охлаждения.

Острая ХТ у крыс приводит к статистически достоверному снижению ректальной температуры, достоверному повышению содержания IL-1 β и снижению уровня интерлейкинов IL-10, что свидетельствует о развитии воспалительного процесса. Показано, что при остром общем охлаждении АСК, «Глюкозамин-С БХФЗ» и глюкозамина гидрохлорид (Г г/х) проявляют выраженные противовоспалительные свойства, о чем свидетельствует достоверное снижение интерлейкина IL-1 β и повышение содержания противовоспалительного IL-10 по сравнению с группой контрольной патологии. Под влиянием Г г/х показатель IL-1 β был достоверно ниже по сравнению с АСК и «Глюкозамин-С БХФЗ» и приближался к уровню интактного контроля.

Ключевые слова: холодовая травма, фригопротекторное действие, глюкозамина гидрохлорид, интерлейкины (IL-1 β та IL-10)

E. V. Bondarev, S. Yu. Shtrygol', T. V. Gorbach

Content of interleukins of IL-1 β and IL-10 in the blood after acute cold trauma in the rats

Cold trauma (CT) is the actual problem aroused when the low temperatures affect the body. *The aim of the investigation* was to study the effect of glucosamine preparations and acetylsalicylic acid (ASA) on the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins (IL-1 β and IL-10) in rat blood after the acute general cooling.

The acute CT in rats led to decrease in rectal temperature, significant increase IL-1 β level, and reduce the IL-10 interleukins content, which indicates the development of an inflammatory process. It has been shown ASA, «Glucosamine-S BHFZ» and Glucosamine hydrochloride (G g/ch) had marked pro-inflammatory properties on the model of acute general cooling. It has been confirmed by a significant decrease in IL-1 β interleukin and an increase in anti-inflammatory IL-10 in comparison with control pathology group. The IL-1 interleukin level has been significantly lower under the influence of G g/ch in comparison with ASA and «Glucosamine-S BHFZ» and close to the level of intact control.

Key words: cold trauma, frigoprotective action, glucosamine hydrochloride, «Glucosamine-S BHFZ», acetylsalicylic acid, interleukins (IL-1 β and IL-10)

Надійшла: 28 грудня 2017 р.

Контактна особа: Бондарев Євген Вікторович, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Куликівська, м. Харків, 61003. Електронна пошта: jck.bond@gmail.com