

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**УКРАЇНСЬКИЙ  
БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ**

**УКРАИНСКИЙ  
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**UKRAINIAN  
BIOPHARMACEUTICAL  
JOURNAL**

Том I, №2. – 2009

Харків  
ПП «Фармітек»

**Редакційна колегія:**

Бондарь В.С., Березнякова А.І., Яковлєва Л.В. (*заступник головного редактора*), Безуглий В.М., Вороніна Л.М., Гладченко О.М., Ковальов В.М., Гризодуб А.І., Гриценко І.С. (*науковий консультант*), Дедух Н.В., Деримедвідь Л.В., Дикий І.Л., Дроговоз С.М., Загайко А.Л. (*відповідальний секретар*), Залюбовська О.І., Зупанець І.А., Кисличенко В.С., Кравченко В.М., Малоштан Л.М. (*головний редактор*), Маслова Н.Ф., 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.

**Редакційна рада:**

Гризодуб А.І., Гольцев А.М., Головенко М.Я. (Одеса), Германюк Т.А. (Вінниця), Дев'яткіна Т.О. (Полтава), Краснопольский Ю.М., Мамчур В.Й. (Днепропетровск), 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)

В журналі публікуються статті за напрямком фармакологія, фармацевтична біохімія, фітохімія рослин та БАР.

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

Рекомендовано вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол №8 від 19.03.2009 р.)

# *Експериментальна фармакологія*

## **Рецензенти рубрики:**

**Дроговоз С.М.,**  
*докт. мед.н., проф.*

**Березнякова А.І.,**  
*докт. мед.н., проф.*

**Риженко І.М.,**  
*докт. мед.н., проф.*

**Штриголь С.Ю.,**  
*докт. фарм.н., проф.*

**Яковлева Л.В.,**  
*докт. фарм.н., проф.*



УДК 615.015: 615.454.122: 615.262.1: 615.33: 615.211

# ВИВЧЕННЯ МІСЦЕВОАНЕСТЕЗУЮЧОЇ ТА МІСЦЕВОПОДРАЗНЮЮЧОЇ ДІЇ НОВОЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ З АМІКАЦИНОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН

Я. О. БУТКО

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків**Ключові слова: біль, місцевоанестезуюча дія, рани, запалення, мазь*

*Вивчені місцевоанестезуючі та місцевопоздрознюючі властивості нової комбінованої мазі з амікацином в експерименті на тваринах.*

*В ході досліджень доведено, що мазь з амікацином володіє місцевоанестезуючою дією. Місцевопоздрознююча дія у вивчаємої мазі відсутня.*

*Проведений порівняльний аналіз отриманих результатів по вивченню місцевоанестезуючої дії показав, що активність мазі з амікацином не поступається референт-препарату і має тенденцію до перевищення. Отримані дані дозволяють прогнозувати доцільність використання мазі з амікацином в лікуванні ран з метою зменшення відчуття болю.*

## ВСТУП

Лікування болю залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Біль володіє фізіологічною сигнальною функцією, а при хронічному процесі стає самостійним симптомом. Больовий симптом найчастіше виникає при патологічних процесах різної локалізації, у тому числі при виникненні ран.

Рана — тканевий дефект, який виникає в результаті пошкодження покриву [4, 8]. Першою реакцією організму на місцево ушкодження тканин є запалення. До кардинальних ознак запалення відносять внутрішні (альтерація, розлади периферичного кровообігу й мікроциркуляції з ексудацією та еміграцією і проліферація) та зовнішні (гіперемія, припухлість, жар, біль) [3].

Біль є одним із складних компонентів запальної реакції. Згідно сучасних уявлень у механізмі розвитку болю приймають участь альгогени (гістамін, простагландини та ін.), які вивільняються при пошкодженні тканин та активують ноцицептори [3]. Під впливом подразнення аферентних структур виникає больовий імпульс, який по волокнам передається до центральної нервової системи, де формується відчуття болю.

На сьогодні одним із методів корекції болю є місцева анестезія. Тимчасова блокада нервів зменшує проведення імпульсів по нерву та викли-

кає значне полегшення периферичної болі та зменшує болісні страждання хворого [3, 7].

Місцеве застосування лікарських засобів відіграє велику роль в лікуванні ран [4, 6, 8]. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку показав, що кількість мазей, які володіють місцевоанестезуючою дією та використовуються для лікування ран, обмежена. Тому актуальною є розробка нових препаратів для лікування ран, які б володіли знеболюючою дією.

У зв'язку з цим ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (Україна, м. Харків) спільно з НФаУ була розроблена нова комбінована мазь з амікацином, до складу якої увійшли антибіотик — амікацин, НПЗЗ — німесулід, антисептик — бензалконія хлорид, місцевий анестетик — лідокаїн, а також формоутворюючі речовини ПЕО-400, 1500. Склад мазі дозволяє прогнозувати її використання з метою зменшення болісних відчуттів при лікуванні ранового процесу.

Нині до нових лікарських засобів пред'являють високі вимоги: не тільки до ефективності препарату, але і до його безпеки використання [1]. Однією із вимог для використання топікальних лікарських засобів є відсутність подразнюючих реакцій на місце нанесення. Так як нова комбінована мазь є засобом для зовнішнього застосування, то доцільно було б вивчити її вплив на місцеві реакції, тому метою нашої

Я. О. Бутко — ас. кафедри фармакології НФаУ

Таблиця 1

**ДОСЛІДЖЕННЯ МІСЦЕВОАНЕСТЕЗУЮЧОЇ ДІЇ МАЗІ  
З АМІКАЦИНОМ ЗА МЕТОДОМ РЕНЬЄ, (N=5)**

Препарати	Час настання анестезії, хв.	Індекс Реньє (глибина анестезії)	Тривалість анестезії, хв.
Мазь з амікацином з 4 % концентрацією лідокаїну	9,8±0,77	722,33±65,26	30,4±3,52
Мазь «Левосин» з 3 % концентрацією тримекаїну	10,2±0,96	606,67±54,82	25,0±1,86

Примітка: 1) n — кількість тварин в групі.

Таблиця 2

**ВИВЧЕННЯ МІСЦЕВОПОДРАЗНЮЮЧОЇ ДІЇ МАЗІ З АМІКАЦИНОМ  
ПРИ НАНЕСЕННІ НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ ОКА КРОЛІВ**

Показник	Термін спостереження							
	5 хвилин	15 хвилин	60 хвилин	1-ша доба	2-га доба	3-тя доба	4-га доба	5-та доба
Кількість балів	0	0	0	0	0	0	0	0

роботи стало дослідження мазі на місцевоподразнюючу дію.

Таким чином, метою наших досліджень стало вивчення місцевоанестезуючої та місцевоподразнюючої дії нової комбінованої мазі з амікацином.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Для вивчення місцевоанестезуючої дії використовували метод Реньє, що заснований на визначенні чутливості рогової ока тварини до дії механічного подразнювача [5].

Як референс-препарат використовували мазь левосин ХФЗ «Червона зірка» (Україна, м. Харків), до складу якої входить: хлорамфенікол, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекаїн, ПЕО-400,1500. Вибір референс-препарату був обумовлений спільністю фармакологічних ефектів (антимікробний, протизапальний, знеболюючий) та показань до застосування (використання в клініці для місцевого лікування ранового процесу).

Дослід проведений на гурті з 10 кролів масою 2,3–2,7 кг. Тварини були розділені на 2 групи (по 5 кролів у групі): першій групі наносили мазь з амікацином, другій — мазь левосин. До кон'юнктивального міхура ока кроля стерильним шпателем вносили 0,1 г мазі. Через кожні 1–2 хвилини проводили механічне подразнення рогової до зникнення рефлексу змикання повік, що є показником розвитку анестезувального ефекту. Потім на 8, 10, 12, та 15 хвилинах експерименту і далі через кожні 5 хвилин протягом години проводили механічне подразнення рогової каліброчною волосиною з частотою

100 разів на хвилину. Для визначення глибини анестезії вираховували індекс Реньє шляхом підсумовування кількості всіх подразнень протягом години. Крім того, визначали тривалість анестезії.

Дослідження місцевоподразнювальної дії мазі проводили також з використанням методу Коельцера-Веєра (слизова оболонка ока кроля) на 6-ти кролях масою 2,5–3,0 кг. Розігріту на водяній бані до 37 °С мазь з амікацином одноразово наносили у кон'юнктивальний мішок правого ока тварин і на хвилину притискали слізньо-носовий канал біля внутрішнього кута ока. Ліве око слугувало контролем. Спостереження проводили через 5, 15 хвилин, 1 годину і потім щодня протягом 5 днів. При цьому враховували ступінь гіперемії, набряку, кількість виділень. Оцінку ушкоджуючої дії проводили за бальною шкалою [5]:

- 0 балів** — повна відсутність подразнювальної дії;
- 1 бал** — слабка виражена ін'єкція судин кон'юнктиви та збільшення капілярів склери;
- 2 бали** — початкові признаки запальної реакції кон'юнктиви, сильне почервоніння, слезотеча та виділення секрету;
- 3 бали** — сильно виражені запальні явища та пошкодження поверхневих клітинних шарів рогової при відсутності незворотних змін;
- 4 бали** — набряк кон'юнктиви очного яблука, з різко вираженим подразненням і запальною реакцією з утворенням пустул, виникненням незворотних змін у вигляді рубців, помутніння рогової, сліпота.

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

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження місцевоанестезуючої та місцевоподразнюючої дії нової комбінованої мазі наведені в таблицях 1 і 2.

Отримані результати експерименту свідчать про те, що мазь з амікацином володіє місцевоанестезуючою активністю. Глибина (індекс Реньє) та тривалість анестезії мазі, що досліджувалася, була дещо вищою в порівнянні з референс-препаратом. Так, тривалість анестезії мазі з амікацином перевищила тривалість анестезії референс-препарату на 5,4 хв., а глибина анестезії мазі з амікацином була вищою в 1,2 рази, ніж у мазі левосин.

Таким чином, анестезуюча дія мазі з амікацином мала тенденцію до перевищення активності препарату порівняння як за глибиною, так і за тривалістю анестезії.

Отримані результати місцевоподразнюючої дії показали, що застосування мазі з амікацином на кон'юнктиву ока кролів не викликає візуальної реакції з боку слизової оболонки ока та рівень ушкоджуючої дії відповідає 0 балів.

Таким чином, аналіз результатів місцевоподразнюючої дії свідчить про відсутність іритативної дії мазі з амікацином при нанесенні на слизову оболонку ока кролів.

При вивченні місцевоанестезуючої активності препарату аналіз результатів показав, що мазь з амікацином володіє анестезуючою дією та доцільно її використовувати в лікуванні ранового процесу з метою зменшення болісних відчуттів.

### ВИСНОВКИ

1. В результаті проведених досліджень встановлено, що нова комбінована мазь з амікацином володіє місцевоанестезуючою дією.

2. Місцевоанестезуюча активність мазі з амікацином була вищою за активність референс-препарату.
3. При нанесенні на слизову оболонку ока кролів мазь не викликала місцевоподразнюючої дії.
4. Перспективним є подальше вивчення фармакологічних властивостей мазі з амікацином, як комплексного препарату для лікування ран.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору/Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. — К.: МОРИОН, 2007. — 240 с.
2. Глянц С. Медико-биологическая статистика/Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
3. Каннер Р. Секреты лечения боли/Пер. с англ. — М.: «Издательство ВИНOM», 2006. — 400 с.
4. Современное медикаментозное лечение ран (Ведомственная инструкция). — Киев. — 2002. — 39 с.
5. Экспериментальное (доклиническое) изучение новых местноанестезирующих средств: Методические рекомендации/Под ред. В.И. Мамчур, Е.Ю. Коваленко, Г.И. Степанчук, А.А. Столярчук — Киев, 2003. — 48 с.
6. Coupland R.M. Missile and explosive wounds//Surgery International. — 2000. — Vol. 48. — P. 6–10.
7. Malmstorm K., Ang J., Fricke J.R. et al. The analgesic effect of etoricoxib relative to that of two opioid-acetaminophen analgesics: a randomized, controlled single-dose study in acute dental impaction pain.//Curr., Med. Res. Opin., — 2005, — N 1, — 21 – P. 141–149.
8. Stadelmann W.K., Digenis A.G., Tobin G.R. Impediments to wound healing//Am. J. Surg. — 1998. — V. 176. — Suppl. 2A. — S. 20–25.

**УДК 615.015: 615.454.122: 615.262.1: 615.33: 615.211**

**ИЗУЧЕНИЕ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕГО И МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ  
НОВОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ С АМИКАЦИНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН**

**Я. А. Бутко**

**Ключевые слова:** боль, местноанестезирующее действие, раны, воспаление, мазь  
Изучены местноанестезирующие и местнораздражающие свойства новой комбинированной мази с амикацином в эксперименте на животных.

В ходе исследований доказано, что мазь с амикацином обладает местноанестезирующим действием. Местнораздражающее действие у исследуемой мази отсутствует.

Проведенный сравнительный анализ полученных результатов по изучению местноанестезирующей активности показал, что активность мази с амикацином не уступает рефе-

ренс-препарату и имеет тенденцию к превышению. Полученные результаты позволяют прогнозировать целесообразность применения мази с амикацином в лечении ран с целью уменьшения ощущения боли.

**UDC 615.015: 615.454.122: 615.262.1: 615.33: 615.211**

**THE INVESTIGATION OF TOPICAL ANESTHESIA AND TOPICAL IRRITATION ACTION OF NEW COMPLEX OINTMENT WITH AMICACINE FOR TREATING WOUNDS**

**Ya. A. Butko**

**Key words:** pain, local anaesthesial action, wounds, inflammation, liniment

The topical anesthesia and topical irritation characteristic of new complex ointment with amicacine in the experiment on animals was studied.

In the course of the study it was proved that ointment with amicacine possessed the topical anesthesia. The explored ointment doesn't possess the topical irritation.

The benchmark analysis of received results on study topical anesthesia activity was conducted and it was shown, that the activity of ointment with amicacine had equal capacity to the reference-drug and it had the advantage over it. Thus, the results of experiment substantiate that usage of ointment with amicacine for treating wounds is perspective and useful with the purpose reduction of pain felling.

Адреса для листування:  
61002, м. Харків, вул. Мельнікова, 12,  
Кафедра фармакології НФаУ.  
Тел. 8 (057) 706-30-69

Надійшла до редакції: 05.11.2008 р.

**УДК 615.011: 547.857.4**

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ 7,8-ДИ- ТА 1,7,8-ТРИЗАМІЩЕНИХ 3-МЕТИЛКСАНТИНУ**

**В. І. КОРНІЄНКО, Б. А. САМУРА**

*Харківська державна зооветеринарна академія*

*Національний фармацевтичний університет*

*Ключові слова:* 7,8-ди- і 1,7,8-тризамещені 3-метилксантину, гостра токсичність, діуретична активність

*Проведено експериментальні дослідження 17 вперше синтезованих сполук у ряді 7,8-ді- і 1,7,8-тризамещених 3-метилксантину й вивчено їх вплив на екскреторну діяльність нирок у білих щурів в умовах водного навантаження.*

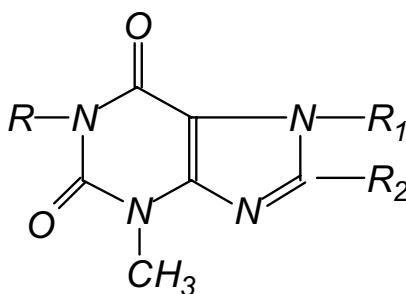
*Виявлена сполука № 2-3-Метил-7-п-хлоробензил-8-N-(N-метилпіперазіно) ксантин — викликає збільшення діурезу в лабораторних тварин, та за діуретичною активністю перевищує еталонний препарат порівняння — гіпотіазид — в 1,95 рази. Похідні 7,8-ді- і 1,7,8-тризамещені 3-метилксантину є перспективною групою речовин для подальшого фармакологічного вивчення з метою створення на їх основі лікарських препаратів з діуретичною активністю.*

### **ВСТУП**

Однією з актуальних проблем клінічної медицини є фармакологічна корекція регулюючих механізмів екскреторної функції нирок, що спрямована на вирівнювання змін водно-електролітного балансу у живому організмі [2]. При проведенні комбінованої фармакотерапії артеріальної гіпертензії застосовують бло-

катори ангіотензину II (ірбесартан, валсартан, лозартан) та тіазидні діуретики (гідрохлортіазид) [10, 13, 14]. Тіазидні діуретики зменшують реабсорбцію іонів натрію в ниркових каналах нефронів, що супроводжується збільшенням діурезу, зменшенням обсягу позаклітинної рідини та загального об'єму циркулюючої крові [2].

## ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ 7,8-ДИ- І 1,7,8-ТРИЗАМІЩЕНИХ 3-МЕТИЛКСАНТИНУ



Спол. №	R	R1	R2	ЛД <sub>50</sub> , (M±m) мг/кг
1	Водень	п-Метилбензил	Піперазино	330,0±33,5
2	Водень	п-Хлорбензил	N-(N'-метилпіперазино)	1750,0±105,6
3	Водень	Бензил	N-(N'-метилпіперазино)	3490,0±95,5
4	Водень	п-Хлорбензил	Піперазино	170,0±7,5
5	Бензил	Метил	N-(N'-β-гідроксиетилпіперазино)	1630,0±110,3
6	Хлорбензил	Метил	N-(N'-метилпіперазино)	370,0±31,8
7	Метил	Метилбензил	N-(N'-β-гідроксиетилпіперазино)	1490±95,9
8	Метил	Хлорбензил	N-(N'-етилпіперазино)	1500,0±87,5
9	п-Метилбензил	Метил	п-Хлорбензоїлметилтіо	3750,0±176,1
10	п-Метилбензил	Метил	Бензоїлметилтіо	1590,0±95,5
11	п-Метилбензил	Метил	Фторбензилтіо	3690,0±98,2
12	п-Метилбензил	Метил	Ацетилметилтіо	2250,0±176,1
13	п-Метилбензил	Метил	Амідтіоцтової кислоти	660,0±80,1
14	п-Метилбензил	Метил	Метиловий ефір тіоцтової кислоти	2650,0±72,2
15	п-Метилбензил	Метил	п-Хлорбензилтіо	1550,0±95,7
16	п-Метилбензил	Метил	п-Метилбензилтіо	1650,0±105,6
17	п-Метилбензил	Метил	о-Хлорбензилтіо	1625,0±88,0

При нирковій недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію з порушенням метаболізмом і зниженою функцією нирок застосовують такі діуретичні препарати: гідрохлортіазид, фуросемід, етакринову кислоту та ін. [6, 12]. Однак, поряд з діуретичною дією, небажаними побічними ефектами сечогінних препаратів є гіпокаліємія, запаморочення, головний біль, метаболічний ацидоз, гіперглікемія, азотемія, порушення білкового обміну та ін. [11, 15, 16], які обмежують їхнє застосування. Ксантини відіграють важливу роль у регуляторних процесах життєдіяльності організму [7].

Метою даного дослідження є вивчення гострої токсичності та діуретичної активності 7,8-ди- і 1,7,8-тризаміщених 3-метилксантину.

**В. І. Корнієнко** – старший викладач кафедри фармакології і токсикології Харківської державної зооветеринарної академії.

**Б. А. Самура** – завідувач кафедри фармакотерапії Національного фармацевтичного університету, д. фарм. н., проф.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були обрані 17 вперше синтезованих речовин у ряді 7,8-ди- і 1,7,8-тризаміщених 3-метилксантину. Гостру токсичність вивчили на інтактних білих мишах масою 18–24 г. ЛД<sub>50</sub> обчислювали за методом К'орбера [8]. Дослідження діуретичної активності проводили на білих щурах лінії Вістар масою 150–180 г за методом С. Б. Берхіна [1, 4]. При вивченні водного діурезу щурів тримали на постійному раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин витримували протягом двох годин без їжі та води. Потім щурам внутрішньошлунково вводили за допомогою спеціального зонду досліджувані сполуки в дозі 0,01 ЛД<sub>50</sub> у вигляді 3–5 % тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, який є продуктом оксиетилювання моноолеату сорбітану (ВФС-42–167–72), одночасно з водяним розчином у кількості 3 % від маси тіла. Сечу збирали щогодини протягом 4 годин. Отримані результати обробляли за-



**ВПЛИВ 7,8-ДИ- І 1,7,8-ТРИЗАМІЩЕНИХ 3-МЕТИЛКСАНТИНУ  
НА ДІУРЕЗ У БІЛИХ ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР (N=7)**

Сполука №	Доза, мг/кг	Діурез через			
		2 години		4 години	
		М ± m, мл	% до контролю	М ± m, мл	% до контролю
1	3,3	3,04±0,13	150,2	4,31±0,08	146,6
2	17,5	4,5±0,31	264,7	5,44±0,24	227,6
3	34,9	3,27±0,12	163,5	3,59±0,41	118,1
4	1,7	2,33±0,17	116,5	4,26±0,07	144,9
5	18,3	4,5±0,15	225,0	4,86±0,31	159,9
6	3,7	2,24±0,12	112,0	4,56±0,10	155,1
7	14,9	3,07±0,19	153,5	4,40±0,17	149,7
8	15,0	3,86±0,38	193,0	4,46±0,24	151,7
9	37,5	3,01±0,35	149,8	5,13±0,34	163,4
10	15,9	3,2±0,13	160,0	3,91±0,07	133,0
11	36,9	2,76±0,16	138,0	3,73±0,23	126,9
12	22,5	2,99±0,2	148,8	3,87±0,28	123,2
13	6,6	3,23±0,18	161,5	4,27±0,32	145,2
14	26,5	2,7±0,26	134,3	3,27±0,22	104,1
15	15,3	3,84±0,24	192,0	3,91±0,25	128,6
16	16,5	3,3±0,33	164,2	4,9±0,44	156,1
17	16,3	3,76±0,31	187,1	4,84±0,28	154,1
Гіпотіазид	25,0	3,1±0,16	150,5	4,87±0,21	165,6
Контроль	-	2,0±0,07	100	2,94±0,06	100

Примітка: \* і \*\* — вірогідність результатів при  $p < 0,05$  і  $p < 0,01$ , відповідно, у порівнянні з контролем.

гальноприйнятими методами варіаційної статистики за критерієм Ст'юдента  $t$  з використанням програмного забезпечення «Windows-95», електронних таблиць Excel і пакету математичної обробки Mathcad-5.0 [5].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Результати вивчення гострої токсичності представлені в таблиці 1. Аналіз даних показує, що гостра токсичність 7,8-дизамещених 3-метилксантину (спол. № 1–4) перебувала в інтервалі від 170 до 3490 мг/кг. Найбільш токсичною ( $LD_{50}=170$  мг/кг) була сполука № 4–3-метил-7-п-хлорбензил-8-N-піперазиноксантин, який містить у 7-му положенні хлорбензильний, а у 8-му — піперазиновий замісники. Заміна у 7-му положенні молекули 3-метилксантину п-хлорбензильного радикалу (спол. № 4) на п-метилбензильний (спол. № 1) призводить до зменшення токсичності в 1,94 рази. При заміні у 8-му положенні піперазинового радикалу (спол. № 4) на N-(N'-метилпіперазиновий замісник  $LD_{50}$  зменшилася в 10,3 рази.

Гостра токсичність похідних 1,7,8-тризамещених 3-метилксантину (спол. № 5–17) перебувала в інтервалі від 370 до 3750 мг/кг. Найменш токсичним виявилася сполука № 9,  $LD_{50}$  якої дорівнює 3750 мг/кг. При заміні в 8-му положенні

ні-п-хлорбензоїлметильного радикалу (спол. № 9) на фторбензилтіоловий (спол. № 11), метильний ефір тіоцтової кислоти (спол. № 14), ацетилметилтіоловий (спол. № 12), п-метилбензилтіоловий (спол. № 16) і о-хлорбензилтіоловий (спол. № 17) замісники приводить до збільшення  $LD_{50}$ .

Аналіз результатів вивчення діуретичної активності у ряду 7,8-дизамещених 3-метилксантину (спол. № 1–4) показав (табл. 2), що більшість речовин у тварин викликає збільшення кількості виділеної сечі в інтервалі від 18,1 до 127,6 % ( $p < 0,05$ ). Найбільш виражену діуретичну активність справляє 3-метил-7-п-хлорбензил-8-N-(N'-метилпіперазино) ксантин (спол. № 2), яка у дозі 17,5 мг/кг збільшує водний діурез на 127,6 ( $p < 0,01$ ). Заміна в 7-му положенні п-хлорбензильного радикалу (спол. № 2) на п-метилбензильний (спол. № 1) призводить до зменшення діуретичної активності в 2,74 рази.

У ряді 1,7,8-тризамещених 3-метилксантину (спол. № 5–17) більшість речовин при водному навантаженні збільшувала кількість виділеної сечі у діапазоні від 23,2 до 63,4 % ( $p < 0,05$ ). Виражену діуретичну активність мала сполука № 9–1-п-метилбензил-8-п-хлорбензоїлметилтіотеобромін, яка у дозі 37,5 мг/кг викликала збільшення діурезу

на 63,4 % ( $p < 0,05$ ). Заміна в 8-му положенні хлорбензоїлметилтіолового радикалу (спол. № 9) на  $N'$ - $\beta$ -гідроксиетилпіперазиновий (спол. № 5),  $N'$ -метилпіперазиновий (спол. № 6) амід тіооцтової кислоти (спол. № 13),  $N'$ - $p$ -хлорбензоїлметилтіольний (спол. № 10) замісник призводить до зменшення діуретичної активності. Введення в 8-е положення метилового ефіру тіооцтової кислоти (спол. № 14) призводить до втрати діуретичних властивостей.

Таким чином, більшість синтезованих 7,8-ди- та 1,7,8-тризамещених 3-метилксантину є перспективною групою органічних сполук для створення на їх основі фармакологічних речовин, стимулюючих видільну функцію нирок.

### ВИСНОВКИ

1. Серед похідних 7,8-ди- та 1,7,8-тризамещених ксантину найбільш активною виявилася сполука № 2-3-метил-7- $n$ -хлорбензил-8- $N$ -( $N'$ -метилпіперазино) ксантин, яка в умовах водного навантаження збільшує діурез на 127,6 % і за дією перевищує гіпотіазид у 1,95 рази.
2. 7,8-ди- та 1,7,8-тризамещені ксантину є перспективною групою речовин для пошуку і створення на їх основі діуретичних препаратів.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Берхин Е. Б. // Хим. фарм. журн. — 1977. — Т. 11, № 5. — С. 3–11.
2. Глезер Г. А. Диуретики. Руководство для врачей. — М.: Интербук-бизнес, 1993. — 352 с.
3. Шейман Д. А.. Патофизиология почки. — Пер. с англ.; 2-е изд., испр. — М. — СПб.: БИНО — Невский Диалект, 1999. — 206 с.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів/За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
5. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням EXCEL. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. — 1200 с.
7. Романко М. І., Іванченко Д. Г., Беленічев Й. Ф., Носаченко В. І. // Запорізький мед. журнал, 2007. — № 4 (43). — С. 154–157.
8. Сернов Л. Н., Гацура В. В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 308–328.
9. Chrysant S. G. // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. — 2008. — Vol. 6, № 3. — P. 305–14.
10. Ciacco C. P. // Dev. Pharmacol. Ther. — 2005. — № 4. — P. 212–220.
11. Manning G., Joy A., Mathias C. J. et al. // J Hum. Hypertens. — 2006. — № 7. — P. 443–448.
12. Fuenfstueck R, Hempel RD, Ansari A. et al. // Adv. Ther. — 2005. — Vol. 22, № 3. — P. 263–277.
13. Malacco E, Omboni S // Adv. Ther. — 2007. — Vol. 24, № 5. — P. 1006–1015.
14. Neldam S., Edwards C. // J Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2008. — Vol. 10, № 8. — P. 612–618.
15. Ofili E. O., Cable G., Neutel J. M. — 2008. — Vol. 17, № 6. — P. 931–938.
16. Bertucci C., Nanni B., Salvadori P., Broun C. // Drug Dev. Ind. Pharm. — 2002. — P. 33–38.

## УДК 615.011: 547.857.4

### ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 7,8-ДИ- И 1,7,8 – ТРИЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА

В. И. Корниенко, Б. А. Самура

**Ключевые слова:** 7,8-ди- и 1,7,8- тризамещенные 3-метилксантина, острая токсичность, диуретическая активность.

Проведено экспериментальное исследование влияния 17 впервые синтезированных соединений в ряду 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина на деятельность почек в условиях водной нагрузки.

В экспериментах на крысах выявлены соединения, проявляющие диуретические свойства. Наибольшую активность проявило соединение № 2-3-метил-7- $n$ -хлорбензил-8- $N$ -( $N'$ -метилпиперазино) ксантин, которое по диуретическому эффекту превосходило в 1,95 раза препарат сравнения гипотиазид.

**UDK 615.011: 547.857.4**

**STUDY OF ACUTE TOXICITY AND DIURETIC ACTIVITY OF 7,8-DI-1,7,8-SUBSTITUTED-3-METHYLYXANTHINE**

V. I. Kornienko, B. A. Samura

**Key words:** 7,8-di- and 1,7,8-trisubstituted of 3-methylxanthine, acute toxicity, diuretic activity.

An experimental research of influence of 17 first synthesized compounds in the range of 7,8-di- and 1,7,8-trisubstituted of 3-methylxanthine on the activity of kidneys in the conditions of water loading has been conducted. The compounds causing the increase of diuresis during the experiment on rats have been found. The biggest activity has been shown by the compound № 2—3-methyl-7-p-chlorobenzyl-8-N-(N-methylpiperazino) xanthine — that cases an increase of diuresis in laboratory animals and by diuretic activity excels the standard substance of comparison — hypothiazide — in 1,95 times. Derivatives of 7,8-di-1,7,8-trisubstituted of 3-methylxanthine are the perspective group of substances for the further pharmacological study with the purpose of the creation of medical preparation on their base which has diuretic toxicity.

Адреса для листування:

61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 53  
Кафедра фармакоterapiї НФаУ

Надійшла до редакції: 07.11.2008 р.

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

**ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГАСТРО-  
ПРОТЕКЦІЇ ПРЕПАРАТАМИ РІЗНИХ ГРУП**

Алі Хуссейн Дарвіш, Т. О. Куценко, А. Ю. Позднякова, Я. О. Бутко

**Ключові слова:** гастротоксичність ліків, ульцерогенна дія резерпіну, порівняльне вивчення ефективності ліків

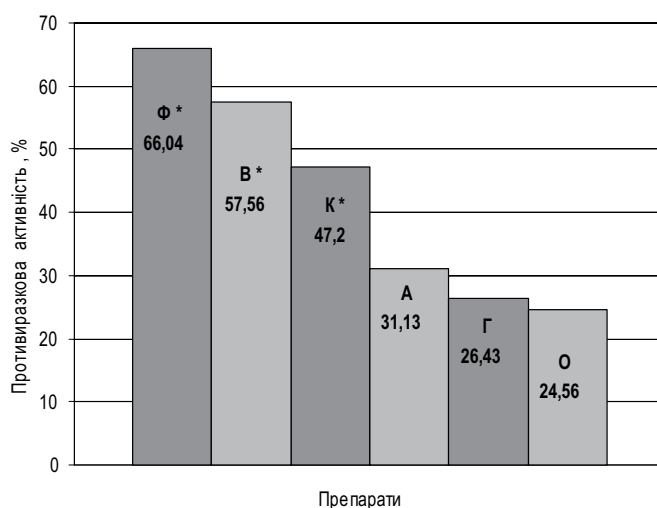
*Проведене порівняльне вивчення ефективності різних препаратів з противиразковою активністю в умовах виразкового ураження шлунку, викликаного введенням резерпіну. Встановлено, що досліджувані препарати здатні різною мірою пригнічувати перебіг виразкового процесу. Цей факт може бути пояснений особливостями фармакологічних властивостей кожного з них. Виходячи з результатів експерименту, фамотидин можна назвати препаратом першого вибору для корекції гастротоксичності резерпіну, оскільки саме підвищення кислотності у шлунку, вочевидь, є провідним чинником у патогенезі даної патології. Менш ефективним виявилось застосування вісмуту субцитрату та корвітину, а решта препаратів чинила не виражену противиразкову дію.*

**ВСТУП**

Одне з провідних місць у клініці ускладнень, що викликаються ліками, займають ураження ШКТ. Так, серед хворих, госпіталізованих з приводу лікарської хвороби, у 26,9% спостерігаються ураження ШКТ, здебільшого у вигляді виразкоутворення різного ступеня [1, 2]. У зв'язку з цим проблема гастротоксичної, зокрема ульцерогенної, дії ліків, є актуальною.

Існує багато фармакологічних груп ліків, що чинять ульцерогенну дію [1, 5, 6, 9]. Серед них

найвідоміша гастротоксичність НПЗЗ та глюкокортикостероїдів, механізм розвитку якої вивчений досить детально [1, 3]. Також відомо про ульцерогенність інших лікарських засобів, чий негативний вплив на шлунок зумовлений в основному підвищенням секреції хлористоводневої кислоти у ньому. Однією з таких груп є симпатолітики, зокрема резерпін, про ульцерогенність якого добре відомо. Але, не дивлячись на це та відомості про провідну роль гіперсекреції (завдяки холіноміметичному ефекту) у па-



**Рис. 1.** Противиразкова активність корвітину (К), вісмуту субцитрату (В), актовегіну (А), гастрофіту (Г), олії обліпихи (О), фамотидину (Ф) на моделі «резерпінової» виразки шлунку у щурів.  
Примітка: \* — достовірно по відношенню до групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

тогенезі звизракування, механізм ульцерогенезу під впливом цього препарату визнається на сьогодні ще не до кінця вивченим [1]. Це створює проблему підбору в разі необхідності адекватних гастропротекторів при застосуванні резерпіну, оскільки з цією метою раціонально призначати препарати, які б діяли на головні чинники патологічного процесу.

У якості гастропротекторів на сьогодні пропонується багато традиційних та нетрадиційних препаратів з противиразковою дією [5–9], серед яких шляхом порівняння ефективності слід визначити оптимальний.

Саме тому доцільним є порівняльне вивчення в адекватних та ідентичних умовах експерименту, згідно вимог доказової медицини противиразкової активності різних препаратів, а саме корвітину, вісмуту субцитрату, актовегіну, гастрофіту, олії обліпихи, фамотидину, при ураженні шлунку резерпіном, з подальшим аналізом одержаних даних, що може бути основою для визначення тактики раціонального вибору фармакокоректорів гастротоксичності даного лікарського засобу, що й стало метою нашої роботи.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами нашого порівняльного дослідження стали такі препарати: корвітин, вісмуту субцитрат, актовегін, гастрофіт, олія обліпихи, фамотидин. Вибір вказаних препаратів обумовлений тим, що для них раніше вже доведена наявність противиразкової дії у клініці та/або експерименті, однак вони відрізняються один від одного за джерелом одержання, механізмом противиразкової дії, спектром фармакодинаміки [3].

Експериментальну патологію — «резерпінову» виразку — викликали у білих безпородних щурів масою 180–220 г шляхом внутрішньошлункового введення резерпіну у дозі 2 мг/кг щоденно один раз на день протягом 10 днів [4]. Препарати, що вивчаються, вводили у добовій умовно-терапевтичній дозі (запозиченій з даних літератури або визначеній у ході наших раніше проведених досліджень) щоденно один раз на день внутрішньошлунково протягом 10 днів паралельно з формуванням патології. Після закінчення дослідження (на 11-й день) тварин виводили з експерименту в умовах евтаназії, шлунки вилучали та проводили їх макроскопічне вивчення.

Оцінку інтенсивності виразкового ураження та противиразкової активності препаратів проводили за показниками утворення виразкових дефектів у слизовій оболонці шлунку (СОШ): процентом тварин з виразками в групі, середньою площею виразок, виразковим індексом, які дозволили розрахувати інтегральний показник терапевтичного ефекту препаратів — противиразкову активність (ПВА, %), значення якої наведені в даній статті.

**Алі Хуссейн Дарвіш** — аспірант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету

**Т. О. Куценко** — доцент кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету, к. фарм. н.

**А. Ю. Позднякова** — старший лаборант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету,

**Я. О. Бутко** — аспірант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету

В наших експериментах кожна група щурів складалася з 6 голів. Тварини, які були у групах інтактного контролю (здорові щури) та контрольної патології (неліковані щури з модельною патологією) не отримували лікування. Решті груп вводили досліджувані препарати у таких дозах: корвітин — 5 мг/кг, вісмуту субцитрат — 29 мг/кг, актовегін — 12 мг/кг, гастрофіт — 10 мл/кг, олія обліпихи — 0,1 г/кг, фамотидин — 20 мг/кг. Корвітин вводили внутрішньовенно, інші препарати — внутрішньошлунково.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В ході експерименту встановлено, що в групі інтактного контролю змін СОШ та її звизракування не спостерігалось, а у нелікованих тварин (контрольна патологія) спостерігалось інтенсивне виразкоутворення, що супроводжувалося гіперемією, набряком, порушенням складчастості СОШ, появою геморагій у ній. Проводячи порівняльну оцінку результатів макроскопічного вивчення СОШ щурів в умовах «резерпінової» виразки (рис. 1), за показником ПВА (розрахованим відносно до групи щурів контрольної патології), слід відмітити, що досліджувані препарати різною мірою здатні коректувати ульцерогенну дію резерпіну.

Так, в результаті експерименту встановлено, що досліджувані препарати за величиною їхньої противиразкової активності можна розташувати так: фамотидин > вісмуту субцитрат > корвітин > актовегін > гастрофіт > олія обліпихи. З вищесказаного можна зробити висновок, що за показниками макроскопічного дослідження СОШ найбільшу противиразкову активність у даному експерименті було встановлено у фамотидину (66,04%), а найменшу — більш ніж у 2,5 рази нижчу порівняно з фамотидином, на рівні тенденції — у олії обліпихи (24,56%).

Різниця у вираженості противиразкової активності препаратів, а також наведене ранжування їх за активністю можуть бути пояснені особливостями противиразкової дії досліджуваних препаратів та значенням різних патогенетичних ланок у реалізації ульцерогенної дії резерпіну. Так, вірогідно, основне місце у розвитку гастропатії, спричиненої резерпіном, належить все ж таки саме гіперсекреції, а не, наприклад, активації вільно-радикального окислення або іншим метаболічним порушенням. Саме цьому препарати з вираженими антиоксидантними, гастропротекторними, репаративними властивостями та коректори тканинного метаболізму поступалися за ефективністю, а традиційний антисекреторний препарат виявився найбільш активним у даному випадку.

### ВИСНОВКИ

Таким чином, проведене нами порівняльне вивчення ефективності різних препаратів з противиразковою дією в умовах виразкового ураження шлунку, викликаного введенням резерпіну, показало, що досліджувані препарати здатні різною мірою пригнічувати перебіг виразкового процесу, що може бути пояснене особливостями фармакологічних властивостей кожного з них та використане при визначенні тактики раціональної фармакокорекції гастротоксичності названого засобу. Встановлено, що найбільш ефективним при ураженні шлунку резерпіном виявився фамотидин, який можна назвати препаратом першого вибору. Препаратами другого вибору, за даними нашого порівняльного дослідження, є вісмуту субцитрат та корвітин. Наступну позицію займають актовегін, гастрофіт та олія обліпихи, які виявилися найменш ефективними, спричинивши противиразкову дію лише на рівні тенденції. Також в ході експерименту підтверджено, що основною ланкою патогенезу гастропатії, викликаной резерпіном, є підвищення кислотності шлункового соку, що зумовлює доцільність застосування антисекреторних засобів з метою гастропротекції, а також використання самої моделі «резерпінової» виразки як моделі виразкового ураження шлунку, що викликається ліками-стимуляторами секреції шлункового соку.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности (2-е изд., испр. и доп.). — М.: Эксмо, 2008. — 256 с.
2. Белік Г.В. Експериментальне обґрунтування використання ліпосомальної форми кверцетину при серцево-судинних захворюваннях: Автореф. дис.... канд. фарм. наук. — Харків, 2006. — 17 с.
3. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. — М.: Медицина, 2003. — 544 с.
4. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. — СПб.: Питер, 2001. — 448 с.
5. Компендиум 2006 — Лекарственные препараты: В 2 т./Под ред. В.М. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2006.
6. Куценко Т.О., Семенів Д.В., Дарвіш Алі Хуссейн. Експериментальне обґрунтування вибору коректорів гастротоксичної дії НПЗЗ//Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2008. — № 1. — С. 75–79.

7. Лазарева Д. Н., Давыдова В. А. Противовоспалительное и противоязвенное действие оксиметилурацила // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2005. — Т. 68, № 4. — С. 53–55.
8. Современная метаболическая терапия при хроническом гастрите и язвенной болезни: Практическое пособие для врачей // Под ред. Бойко И. Н. — СПб.: Невский Фонд, 2006. — 176 с.

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

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГАСТРОПРОТЕКЦИИ ПРЕПАРАТАМИ РАЗНЫХ ГРУПП**

**Али Хуссейн Дарвиш, Т. А. Куценко, А. Ю. Позднякова, Я. А. Бутко**

*Ключевые слова:* гастротоксичность лекарств, ulcerогенное действие резерпина, сравнительное изучение эффективности лекарств

Проведено сравнительное изучение эффективности различных препаратов с противоязвенной активностью в условиях язвенного поражения желудка, вызванного введением резерпина. Установлено, что исследуемые препараты способны в разной мере угнетать течение язвенного процесса. Этот факт может быть объяснен особенностями фармакологических свойств каждого из них. Исходя из результатов эксперимента, фамотидин можно назвать препаратом первого выбора для коррекции гастротоксичности резерпина, поскольку именно повышение кислотности в желудке, очевидно, является ведущим фактором в патогенезе данной патологии. Менее эффективным оказалось применение висмута субцитрата и корвитина, а остальные препараты проявили не выраженную противоязвенную активность.

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

**THE COMPARATIVE INVESTIGATION OF EXPERIMENTAL GASTROPROTECTION OF VARIOUS MEDICINES**

**Darwish Ali Khuseyn, T. A. Kutsenko, A Yu. Pozdnyakova, Ya. A. Butko**

*Key words:* gastrototoxicity of drugs, ulcerogenic effect of reserpin, comparative investigation of drug effectiveness

The comparative study of effectiveness of different antiulcer drugs in reserpin-induced gastric ulceration was carried out. It was learnt, that drugs under study decrease gastric ulceration but their effectiveness is different. This fact may be explained by the peculiarities in pharmacodynamics of used drugs. According to the results of our comparative investigation, famotidin is a drug of choice for treatment gastric ulceration induced by reserpin. This fact may be explained by pathogenesis of reserpin-induced ulceration, where the main element is increase of stomach acidity. Bismuth subcitrate and korvitin were less effective than famotidin in such a case. The rest of drugs have weak antiulcer effect.

Адреса для листування:  
62341, м. Харків, вул. Мельнікова, 12,  
Кафедра фармакології НФаУ  
Тел. 8 (057) 706–30–69

Надійшла до редакції: 10.11.2008 р.

УДК: 615.27: 615.015.3: 615.038

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДОЗОЗАЛЕЖНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ З ГРУПИ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Г. О. СИРОВА

*Харківський національний медичний університет**Ключові слова: перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система, «Мігрепін», доза*

*Досліджений новий вітчизняний протибольовий, протизапальний лікарський засіб «Мігрепін» (12,5 мг/кг; 0,6 г/кг вводили одноразово у шлунок щуром) позитивно впливає на показники перекисного окислення ліпідів (в дозі 12,5 мг/кг) і антиоксидантну систему (в дозі 12,5 мг/кг; 0,6 г/кг) за умов ексудативного запалення, яке моделювали субплантарним введенням 2% розчину формаліну. «Мігрепін» (12,5 мг/кг) ефективно пригнічує процеси ПОЛ, виявляє антирадикальну і антиоксидантну дію, яка перевищує «Мігрепін» (0,6 г/кг) і диклофенак-натрію (8 мг/кг). Наявність у «Мігрепіну» (12,5 мг/кг) високої антиоксидантної активності свідчить про політропний спектр його фармакологічної дії.*

## ВСТУП

Процеси вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначають функціонування всіх мембранопов'язаних структур, активність ліпідозалежних ферментативних реакцій, біосинтез медіаторів і гормонів [9–14]. При різноманітних патологічних процесах (стресових, запальних, імунних, фізичному навантаженні, гіпоксії) виявляється ініціація ПОЛ. Активація вільнорадикальних процесів являється ключовим фактором розвитку патологічних станів і може привести до ушкодження мембран і клітинних структур: вільні радикали і гідроперекиси, що виникають, пошкоджують мембрани, змінюють фізико-хімічні властивості фосfolіпідів, знижують активність ліпідозалежних мембранопов'язаних ферментів, ферментів дихального ланцюга мітохондрій, моноаміноксидази, аденілатциклази [15]. В динамічній рівновазі з процесами ПОЛ знаходяться антиоксидантні процеси. Антиоксидантна активність (АОА) організму забезпечується функцією таких ферментів, як супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (Кат) та інших і знаходиться у динамічній рівновазі з процесами ПОЛ, забезпечуючи

у фізіологічних умовах антиокислювальний гомеостаз [16]. Характер змін ПОЛ-АОА відображає інтенсивність і хід патологічного процесу [9, 17]. Гальмування рівня ПОЛ антиоксидантами з прямим механізмом дії реалізується завдяки їх мембранопротекторним, антирадикальним властивостям [18].

Асортимент сучасних антиоксидантів досить великий [6], що обумовлює необхідність порівняльного вивчення їх ефективності у складі комбінованої терапії різноманітних патологій з метою оптимізації та індивідуалізації лікування. Існують експериментальні дані про значення імуномодуляторів в регуляції ПОЛ [2]. Попереднє введення похідних янтарної кислоти (мексидол, мексикор) сприяє антиоксидантній та антигіпоксичній дії і запобігає порушенню функції метаболізму при серцево-судинних, нервових захворюваннях [1]. Широко застосовуються в медичній практиці антиоксиданти природного походження — біофлавоноїди. Типовим представником біофлавоноїдів є кверцетин [7]. Антиоксидантна дія біофлавоноїдів зумовлена їх здатністю (завдяки фенольній структурі) взаємодіяти з вільними радикалами і таким чином зменшувати інтенсивність ПОЛ [3]. Введення антиоксидантів (ерисод, емоксипін, ретинол, рутин) у комплексну терапію виразкової хвороби є патогенетично обґрунтованим та покращує результати терапії [5]. Широко в медичній практиці застосовується тіотриазолін

Г. О. Сирова — доцент кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету, к. фарм. н., доцент

Таблиця 1

**ВПЛИВ «МІГРЕПІНУ» НА СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ (N=30)**

Умови дослідів	ТБК-АП, мкМоль/л	ДК, мкМоль/л
I група Інтактний контроль	1,650±0,076**	27,000±0,635**
II група Без лікування	3,175±0,117*,***	31,632±0,874*,***
III група D-Na	1,778±0,086**	25,922±1,082**
IV група «Мігрепін» 12,5 мг/кг	2,203±0,124*,**,***	28,810±0,383**,***
V група «Мігрепін» 0,6 г/кг	4,303±0,084*,**,***	37,193±0,447*,**,***

**Примітки:**

- \* — різниця статистично вірогідна з інтактним контролем;
- \*\* — різниця статистично вірогідна з групою без лікування;
- \*\*\* — різниця статистично вірогідна з D-Na.

Таблиця 2

**ВПЛИВ «МІГРЕПІНУ» НА ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ (N=30)**

Умови дослідів	СОД, од. акт.	Кат, мкМоль/л
I група Інтактний контроль	27,350±0,812**,***	1,100±0,175**,***
II група Без лікування	34,735±0,697*,***	4,077±0,112*,***
III група D-Na	40,513±0,628*,**	4,732±0,309*,**
IV група «Мігрепін» 12,5 мг/кг	40,675±0,468*,**	4,817±0,171*,**
V група «Мігрепін» 0,6 г/кг	40,545±0,552*,**	4,778±0,160*,**

**Примітки:**

- \* — різниця статистично вірогідна з інтактним контролем;
- \*\* — різниця статистично вірогідна з групою без лікування;
- \*\*\* — різниця статистично вірогідна з D-Na.

[6], ліпофлавіон [4], триметазид, цитофлавін, в'язки з трави меліси [8].

Використання антиоксидантів в комплексній терапії багатьох захворювань не виключає можливості встановлення антиоксидантної дії і у деяких препаратів, які за своїми фармакологічними властивостями відносяться до інших фармакологічних груп (протибольові та інші).

В останні роки були отримані нові дані про біохімічні основи больової реакції, зокрема про активацію процесів ПОЛ [9, 18]. З іншого боку, у низки традиційних ненаркотичних анальгетиків виявлено антиоксидантну, мембраностабілізуючу активність, яку трактують як можливий компонент механізмів дії [19].

Раніш нами були виявлені протизапальна, а також протибольова, жарознижуюча, протисудомна дія нового препарату під кодовою назвою «Мігрепін» [20]. Тому цікаво було вивчити участь процесів ПОЛ у механізмі «формаліно-

вого» ексудативного запалення та вплив на них «Мігрепіну».

Метою роботи було вивчення в експерименті впливу «Мігрепіну» на стан ПОЛ і АОС.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Експеримент було проведено на 30 білих ставовозрілих щурах лінії WAG обох статей масою 180–300 грамів. Вплив «Мігрепіну» на процеси ПОЛ і антиоксидантний захист організму вивчали на фоні ексудативного запалення у щурів (яке моделювали субплантарним введенням у задню лапу 0,1 мл 2% розчину формаліну) за зміною у сироватці крові кількості дієнових кон'югатів (ДК) і ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), а також активності СОД і Кат, які відображують стан ферментативної ланки антиоксидантного захисту [22–25]. «Мігрепін» вводили у вигляді 0,1% і 20% завису на 3% крохмальному слизу внутрішньошлунково одноразово через



зонд у відповідних дозах: 12,5 мг/кг та 0,6 г/кг (1/10 ЛД<sub>50</sub>) за 1 годину до експериментального запалення. Препаратом порівняння був диклофенак-натрій (D-Na) у дозі 8 мг/кг, який застосовували в аналогічних умовах дослідів. Тварини з групи без лікування одержували 3% крохмальний слиз в аналогічних об'ємах і умовах. Контрольні тварини теж одержували 3% крохмальний слиз в тих же об'ємах, але без фона ексудативного запалення. Одержані цифрові дані оброблені статистично загальноприйнятими методами [26].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1, в групі без лікування спостерігаються статистично вірогідні зміни показників відносно групи інтактного контролю. Незважаючи на значні протизапальну і протибольову дію, «Мігрепін» в дозі 0,6 г/кг не нормалізує процеси пероксидації, які розвиваються при ексудативному запаленні. Рівень первинних (ДК) і вторинних (ТБК-АП) продуктів ПОЛ залишається високим. «Мігрепін» в дозі 12,5 мг/кг стабілізує процеси пероксидації знижуючи рівень ТБК-АП, а рівень ДК доводить до норми.

Як видно з таблиці 2, ступінь антиоксидантного ефекту «Мігрепіну» досить високий і в дозі 12,5 мг/кг, і в дозі 0,6 г/кг та не поступається диклофенаку-натрію. Це проявляється у значній активації СОД і Кат в крові, як при порівнянні з групою без лікування, так і з інтактним контролем.

#### ВИСНОВКИ

1. В умовах експериментального «формалінового» ексудативного запалення спостерігається виражена активація вільнорадикального окислення ліпідів з накопиченням продуктів пероксидації та пригніченням антиоксидантної системи, в цих умовах утворюється додаткова кількість високоактивних радикалів і відмічається неспроможність антиоксидантної системи до їх інактивації.
2. «Мігрепін» в дозі 0,6 г/кг виявляє антиоксидантну дію на рівні диклофенак-натрію, не пригнічуючи ПОЛ.
3. «Мігрепін» в дозі 12,5 мг/кг ефективно пригнічує процеси ПОЛ, виявляє антирадикальну і антиоксидантну активність більш значну, ніж «Мігрепін» в дозі 0,6 г/кг і диклофенак-натрій в дозі 8 мг/кг.
4. Наявність у нового вітчизняного лікарського засобу «Мігрепін» в дозі 12,5 мг/кг високої антиоксидантної активності свідчить про політропний спектр його фармакологічної дії.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Авдулов Н. А. / Н. А. Авдулов, Б. О. Никурадзе, А. В. Еременко // Бюл. експерим. биол. — 1984. — № 8. — С. 209–211.
2. Бухтіарова І. П. / І. П. Бухтіарова, Г. В. Белік // Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес. Ліки та життя. — Київ, 2007. — С. 102.
3. Вигівська О. А. // Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес. Ліки та життя. — Київ, 2007. — С. 91–92.
4. Гаврилов Б. В. / Б. В. Гаврилов, М. И. Мишкородная // Лабораторное дело. — 1983. — № 3. — С. 33–36.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика [пер. с англ.]. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
6. Девяткина Т. А. Автореф. дис. докт. мед. наук. — К., 1990. — 34 с.
7. Журавльова О. В. / I Національний конгрес «Человек и лекарство Украины» Київ, 2008. — С. 99.
8. Звягинцева Т. В. / Т. В. Звягинцева, Л. Т. Киричек, А. О. Сырская, И. В. Трутаев // Материалы III съезда фармакологов России «Фармакология — практическому здравоохранению», Санкт-Петербург, 2007. — Т. 7. — Ч. 1. — С. 1703.
9. Звягинцева Т. В. / Т. В. Звягинцева, Л. Т. Киричек, Г. О. Сырская, И. В. Трутаев // Ліки. — 2007. — № 5–6. — С. 102–105.
10. Королюк И. В. / И. В. Королюк, Л. И. Иванова, Т. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.
11. Куценко Т. О. / Т. О. Куценко, С. М. Дрогозов, Н. І. Карташевська, Н. Д. Бунятян // Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес. Ліки та життя. — Київ, 2007. — С. 53–54.
12. Літвінова О. В. // Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес. Ліки та життя. — Київ, 2007. — С. 101–102.
13. Максимчук О. О. // Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес. Ліки та життя. — Київ, 2007. — С. 102.
14. Михайцева И. Н. / I Національний конгрес «Человек и лекарство Украины», Київ, 2008. — С. 53.
15. Подплетня О. А. Автореф. дис. канд. біол. наук. — К., 2000, — 19 с.
16. Саватеева Т. Н. / Т. Н. Саватеева, Е. Е. Лесновская, К. В. Сивак, К. И. Стосман и др. // Материалы III съезда фармакологов России «Фармакология — практическому здравоохранению», Санкт-Петербург, 2007. — Т. 7. — Ч. 2. — С. 1929.

17. Сирова Г. О. // Клінічна фармація. — 2003. — Т. 7. — № 4. — С. 28–30.
18. Сутковой Д. А. // Журн. невропатол. и психитрии. — 1991. — Т. 91. — № 12. — С. 43.
19. Чевари И. С. / И. С. Чевари, Н. Чоба, Й. Секей // Лабораторное дело. — 1985. — № 11. — С. 678–680.
20. Bartosz Malgonzata, Kedziora Jozef, Bartosz Grregosz // FreeKadic.Biol.andMed. — 1997. — Vol. 23, N5. — P. 729–735.
21. Bauer J. H., Reams G. P. // Arch. Int. Med. — 1995. — Vol. 155. — P. 1361–1368.
22. Cody R. J. // Drugs. — 1994. Vol. 47. — P. 586–598.
23. Dibnerdulap M. E., Smith M. L., Kinugava T. // J Amer. Coll. Cargial. — 1996. — Vol. 97. — P. 358–364.
24. Griendlig K. K., Murphy T. I., Alexander K. W. // Circulation. — 1993. — Vol. 87. — P. 1816–1818.
25. Lacourciere Y., Brunner H., Trivin R. // J. Hypertens. — 1994. — Vol. 12. — P. 1387–1393.

### УДК 619: 615.322

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПОТЕНЦИЙ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ МАТРИЧНОЙ НАСТОЙКИ ЧЕРНОКОРНЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО *CYNOGLOSSUM OFFICINALE L.*

А. О. Сырвая

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, «Мигрепин», доза

Исследованное новое отечественное противоболевое, противовоспалительное лекарственное средство «Мигрепин» (12,5 мг/кг; 0,6 г/кг вводили однократно, внутривенно крысам) положительно влияет на показатели перекисного окисления липидов (в дозе 12,5 мг/кг) и антиоксидантную систему (в дозах 12,5 мг/кг и 0,6 г/кг) в условиях экссудативного воспаления, которое моделировали субплантарным введением 2% раствора формалина. «Мигрепин» (12,5 мг/кг) эффективно угнетает процессы ПОЛ, проявляет антирадикальное и антиоксидантное действие, которое сильнее «Мигрепина» (0,6 г/кг) и диклофенак-натрия (8 мг/кг). Наличие у «Мигрепина» (12,5 мг/кг) высокой антиоксидантной активности свидетельствует о политропном спектре его фармакологического действия.

### UDC: 615.27: 615.015.3: 615.038

#### THE EXPERIMENTAL RESEARCH OF ANTYOXIDANT DOSE-DEPENDENT EFFICACY OF NEW NONSTEROID ANTIINFLAMMATORY COMBINATED PREPARATION

G. O. Sirova

**Key words:** lipids peroxide oxidation, anti-oxidant system, «Migrepine», dose.

It was researched that new analgetic, anti-inflammatory agent «Migrepine» (12,5 mg/kg; 0,6 g/kg single dose into the rats stomach) has positive influence on the parameters of lipids peroxide oxidation of (12,5 mg/kg) and anti-oxidant system (12,5 mg/kg and 0,6 mg/kg) in conditions of exudative inflammation modeled by subpentar introduction of 2% formalin solution. «Migrepine» (12,5 mg/kg) oppresses effects of the peroxide oxidation of lipids, possesses antiradical and antioxidant activity, which is stronger than «Migrepine» (0,6 g/kg) and diclofenac-natrium (8 mg/kg). The high antioxidant activity of «Migrepine» (12,5 mg/kg) shows the polytropic spectrum of pharmacological action.

Адреса для листування:

61022, м. Харків,  
пр. Леніна, 4,  
Кафедра фармакології та медичної рецептури ХНМУ

Надійшла до редакції: 05.11.2008 р.

УДК 619: 615.322

# ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ СЕРЕД ГОМЕОПАТИЧНИХ ПОТЕНЦІЙ ГОМЕОПАТИЧНОЇ МАТРИЧНОЇ НАСТОЯНКИ З ЧОРНОКОРЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО (SYNOGLOSSUM OFFICINALE L.)

С. А. Любимий, В. Є. Літаров

*Харківська державна зооветеринарна академія, м. Харків*

*Ключевые слова:* ветеринарна гомеопатія, гомеопатическая матричная настойка, гомеопатические потенции, печень, гепатопротекторная активность

*Проведений експеримент з ціллю визначення впливу гомеопатичних потенцій матричної настоянки Чорнокореня лікарського на біохімічні показники крові в умовах гострої дистрофії печінки, що викликана тетрахлорметаном. Результати свідчать про позитивний вплив гомеопатичних потенцій Synoglossum X6 та Synoglossum X8 на функціональний стан печінки*

## ВСТУП

Одним із головних завдань сучасного аграрно-промислового комплексу є підвищення якості та кількості продукції тваринництва. Згідно статистики, одним з найвпливовіших факторів, що спричиняє зниження кількості та якості продукції тваринництва та збільшення ризику харчових отруєнь у людей є захворювання гепатобіліарного тракту тварин [2, 4].

Загроза отруєнь людини продукцією тваринництва пов'язана не тільки з хворобами, а й з наслідками фармакотерапії хворих тварин. Відомо, що майже всі лікарські засоби викликають побічні ефекти, алергічні реакції, деякі препарати здатні акумулюватися і, таким чином, ставати одним з токсичних факторів харчового ланцюга людини [2, 7].

Позбавитись цих недоліків можна, застосовуючи гомеопатичні препарати з лікарської рослинної сировини. За даними літератури відомо про успішне лікування гомеопатичними лікарськими засобами тварин з патологією гепатобіліарної системи, однак арсенал цих ліків ще досі малий [6].

Був проведений пошук гепатопротекторної активності у гомеопатичних потенцій гомеопатичної настоянки з чорнокореня лікарського.

## МЕТА РОБОТИ

Оцінити вплив потенцій гомеопатичної матричної настоянки чорнокореня лікарського на основні біохімічні показники крові щурів в умовах гострої дистрофії печінки.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Гомеопатичну матричну настоянку з висушеної трави чорнокореня лікарського готували на етиловому спирті 60% мас згідно §4 керівництва Швабе.

Гомеопатичні потенції готували згідно §4 керівництва Швабе шляхом поступового розведення 1 частини попередньої потенції у 9 частин спирту етилового 60% мас [4, 6, 7].

Експеримент проводили на 189 щурах обох статей лінії Вістар вагою 200–220 г. Всі дослідження проводились з дотриманням принципів Конвенції по захисту хребетних тварин (м. Страсбург, Франція). Всіх тварин було поділено на 9 груп (по кількості досліджених потенцій — з X2 по X10). Кожна група поділена на три підгрупи по 7 тварин у кожній. Серія підгруп (A1, A2, ..., A9) — інтактні — отримували протягом всього строку експерименту воду; другі підгрупи (B1, B2, ..., B9) контрольна патологія отримали одноразово внутрішньочеревно тетрахлорметан у вигляді 40% олійного розчину в дозі 0,4 мл на 100 г маси тіла; третім підгрупам (C1, C2, ..., C9) — тваринам, що отримали тетрахлорметан за одну годину до та через дві години після — вводили внутрішньошлунково гомеопатичну по-

**В. Є. Літаров** — зав. кафедри фармакології та токсикології Харківської зооветеринарної академії, д. мед. н., проф.

**С. А. Любимий** — ас. кафедри фармакології та токсикології Харківської зооветеринарної академії

Таблиця 1.

**БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ У ЩУРІВ, ЩО ОТРИМУВАЛИ ГОМЕОПАТИЧНІ ПОТЕНЦІЇ НА ФОНІ ТЕТРАХЛОРЕТАНОВОГО ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ**

Підгрупа	АлАТ, нмоль/с*л	АсАТ, нмоль/с*л	ЛДГ, од/л	ЛФ, од/л	загальний білок, г/л	Глюкоза, ммоль/л
A1 контроль	324,5±8,8	351±10,1	451±6,9	418±27,8	74,18±0,5	6,4±0,7
B1 (CC14)	653±5,6	1775±14,77	554±4,5*	543±15,83	81,5±0,54*	12,54±0,15
C1 (CC14+ потенція X6)	581±17,6**	590±10,4	502±7,5	467±25,74	75,5±0,96	8,29±0,26**
A2 (контроль)	323,4±10	354±9,7	452±6,2	420±31,2	72,37±0,7	6,4±0,4
B2 (CC14)	652±6,2*	1777±13,65	556±4,3*	548±16,52	81,4±0,87	12,43±0,16
C2 (CC14+ потенція X8)	582±19,3	596±12,48**	507±8,1	469±23,63**	73,65±0,95	8,94±0,24

**Примітка:** достовірність відмінності від контролю (підгрупи А) — \*—  $p < 0,05$

**Примітка:** достовірність відмінності від підгруп В — \*\*—  $p < 0,05$

тенцію в дозі 10 мл/кг, введення потенції проводили протягом 7 днів два рази на добу [1,3].

Після закінчення двох тижнів тваринам у стані наркозу (етамінал натрій 30 мг/кг внутрішньочеревно) проводили декапітацію з метою забору крові для досліджень у кількості 3 мл.

Про вираженість патологічних процесів судили за концентрацією основних біохімічних показників — аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ), загального білка та глюкози [3, 5].

Цифрові дані статистично оброблені за критерієм Ст'юдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Результати досліджень наведені у таблиці 1.

Згідно з даних біохімічного аналізу крові серед 9 груп піддослідних тварин було виділено групи, в яких щури отримували гомеопатичні потенції десятичного розведення X6 та X8. Застосування в експерименті інших гомеопатичних потенцій з матричної настоянки чорнокореня лікарського не виявило суттєвих змін у біохімічних показниках крові.

Активність амінотрансфераз в експериментальних В-підгрупах була достовірно вищою, ніж у контрольних А-підгрупах.

Перша група — активність АлАТ у В-підгрупі, що отримала тетрахлоретан, на 101,23 % вища, ніж у контрольній А-підгрупі, а при введенні шостої десятичної потенції з гомеопатичної матричної настоянки чорнокореня (*Synoglossum* X6, підгрупа С1) спостерігалось зниження інтенсивності вищезазначеної реакції на 79 %, активність АлАТ залишається підвищеною у порівнянні з контролем (А-підгрупа).

Активність АсАТ підвищена у В-підгрупі на 405,69 %, а при застосуванні потенції з гомеопатичної матричної настоянки чорнокореня X8 у С-підгрупі спостерігалось зменшення інтенсивності вищезазначеної реакції на 68,09 %.

Друга група — активність АлАТ у В-підгрупі, що отримала тетрахлоретан, на 101,61 % вища, ніж у контрольній А-підгрупі, а при введенні восьмої десятичної потенції з гомеопатичної матричної настоянки чорнокореня (*Synoglossum* X8 підгрупа С2) спостерігалось зниження інтенсивності вищезазначеної реакції на 79,96 %, активність АлАТ залишається підвищеною у порівнянні з контролем (А-підгрупа).

Активність АсАТ підвищена у В-підгрупі на 401,97 %, а при застосуванні потенції з гомеопатичної матричної настоянки чорнокореня X8 у С-підгрупі на 68,36 %.

Коефіцієнт де Рітиса, який показує співвідношення амінотрансфераз у В-підгрупах складає 2,7, а при введенні гомеопатичних потенцій X6 та X8—1,02, що вказує на тяжке ураження печінки та позитивний перебіг захворювання при введенні гомеопатичних потенцій X6 та X8.

Перша група — ЛФ у В-підгрупі збільшилась на 29,9 %, у С-підгрупі — на 11,72 %.

Друга група — ЛФ збільшилась у В-підгрупі на 30,47 %, у С-підгрупі — на 11,67 %.

Зміни активності ЛДГ спостерігаються при різних патологічних станах, в тому числі — при тяжких формах інтоксикації.

За нашими експериментальними показниками, активність ЛДГ у В-підгрупах збільшилася на 22,83 % та 23 %, відповідно, а у 1-й та 2-й С-підгрупах — на 11,3 % та 12,17 %.

Збільшення рівня глюкози свідчить про нездатність печінки у стані гепатиту запасати глікоген. У першій та другій В-підгрупах рівень

глюкози виріс на 95,9% та 94,2%, відповідно. У першій та другій С-підгрупах, що отримували гомеопатичні потенції — на 29,5% та 39,7%, відповідно, що свідчить про нормалізацію функції печінки при застосуванні гомеопатичних потенцій *Cynoglossum X6* та *X8*.

У показників обміну білків пройшли незначні зміни. У В-підгрупах вміст білка у плазмі підвищено на 9,89% та 12,47%, у С-підгрупах — на 1,79% та 1,77%.

Збільшення активності вищеназаних ферментів свідчить про патологічні зміни у клітинах паренхіми печінки, а зниження активності ферментів при введенні гомеопатичних потенцій *Cynoglossum officinale* надає можливість вивчати гомеопатичні потенції чорнокореня лікарського у якості сполук, що проявляють гепатопротекторну дію.

### ВИСНОВКИ

Гомеопатичні потенції *Cynoglossum X6* та *Cynoglossum X8* в значній мірі нормалізують метаболічні порушення, викликані гострою дистрофією печінки в експериментальному тетрахлорметановому гепатиті. Біохімічні показники зазначених потенцій вказують на виражену гепатопротекторну дію, що дозволяє і надалі вивчати дію гомеопатичних розведень з ціллю розробки нових ефективних гомеопатичних препаратів для ветеринарного призначення.

### УДК 619: 615.322

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПОТЕНЦИЙ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ МАТРИЧНОЙ НАСТОЙКИ ЧЕРНОКОРНЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО *CYNOGLOSSUM OFFICINALE L.*

Любимий С. А., Літаров В. Є.

**Ключевые слова:** ветеринарная гомеопатия, гомеопатическая матричная настойка, гомеопатические потенции, печень, гепатопротекторная активность.

Проведен эксперимент с целью определения влияния гомеопатических потенций матричной настойки Чернокорня лекарственного на биохимические показатели крови в условиях острой дистрофии печени, вызванной тетрахлорметаном. Результаты свидетельствуют о позитивном влиянии гомеопатических потенций *Cynoglossum X6* и *Cynoglossum X8* на функциональное состояние печени.

### УДК 619: 615.322

#### RESEARCH OF GEPATOPROTEKTORY ACTIVITY OF HOMOEOPATHIC POTENCIES OF *CYNOGLOSSUM OFFICINALE* HOMOEOPATHIC MATRIX TINCTURE

Lubimiy S. A., Litarov V. E.

**Key words:** veterinary homoeopathy, homoeopathic matrix tincture, homoeopathic potencies, liver, gepatoprotetktory activity.

An experiment is conducted with the purpose of determination of influencing of homoeopathic potencies of matrix tincture of *Cynoglossum officinale* on the biochemical indexes of blood in the conditions of sharp dystrophy of liver, caused tetrachlormetanom. Results testify to positive influence of homoeopathic potencies of *Cynoglossum X6* and *Cynoglossum X8* on functional a sostaenie liver.

Адреса для листування:  
62341, Харківська обл., Дергачівський район,  
сел. Мала Данилівка, ХГЗВА, кафедра фармакології  
і токсикології.  
Тел. 8 (057) 715-79-41, 8 (095) 892-30-45

Надійшла до редакції: 05.11.2008 р.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Шелигин К. В. Использование лабораторных животных в токсикологическом эксперименте: Методические рекомендации/К. В. Шелигин, И. А. Кирпич, В. Я. Леонтьев. — Архангельск, 2002. — 94 с.
2. Липин А. В. Ветеринарный практикум по гомотоксикологии. — М.: Готика, 1997. — 154 с.
3. Лифшиц В. М., Сидельникова В. И. — Биохимические анализы в клинике/В. М. Лифшиц, В. И. Сидельникова. — М., 1998. — 256 с.
4. Материя медика гомеопатических препаратов. — М.: Гомеопатическая медицина, 1998. — 677 с.
5. Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследований. Под. ред. В. В. Меньшикова. — М., 1973. — С. 45–47.
6. Основы гомеопатической фармации./ А. И. Тихонов, С. А. Тихонова, Т. Г. Ярных и др. — Х. НФаУ, 2002. — 574 с.
7. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства: Руководство по описанию и приготовлению: Пер. с нем./Под ред. В. И. Рыбака. — М.: Моск. науч. о-во врачей-гомеопатов, 1967. — 373 с.

УДК 615.322: 618.36–002

## ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ АРТИШОКУ ПОЛЬОВОГО НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЩУРІВ

І. М. Риженко, Н. Я. Павленко, О. С. Зайченко

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

**Ключові слова:** гостра плацентарна недостатність, гравідопротекторна дія, екстракт листя артишоку польового, хофітол

*У статті наведені результати вивчення гравідопротекторної дії фітопрепарату хофітол, отриманого з екстракту листя артишоку польового. Встановлено, що досліджуваний препарат пригнічує процеси ПОЛ, виявляє антицитолітичний ефект і відновлює систему ендогенного антиоксидантного захисту у експериментальних тварин. Це свідчить про наявність гравідопротекторної дії.*

### ВСТУП

В теперішній час в нашій країні спостерігається негативна демографічна ситуація, яка пов'язана зі зменшенням народжуваності та високими показниками репродуктивних втрат. Серед останніх важливе значення має плацентарна дисфункція (ПД), яка зустрічається у 3–4% здорових вагітних жінок, а при ускладненні вагітності її частота коливається від 24 до 45% [8]. Ця акушерська патологія є однією з головних причин пологів високого ризику, значних показників перинатальних втрат, виражених відхилень у фізичному та розумовому розвитку дітей [11]. Тому актуальним питанням сучасного акушерства та перинатальної фармакології є пошук і вивчення лікарських препаратів з гравідопротекторними властивостями для профілактики та лікування ПД. Гравідопротектори (від лат. «gravitas» — вагітність, «protectio» — захист) — лікарські препарати, які мають антиоксидантну, мембраностабілізуючу, токолітичну, антигіпоксичну, ендотелійпротекторну і антиагрегантну дію та здатні усувати порушення функції плаценти й забезпечувати нормальний фетогенез [3].

Метою даного дослідження було вивчення гравідопротекторної та фетопротекторної дії фітопрепарату Хофітол, отриманого з екстракту листя артишоку польового (*Cynara Scolymus L.*)

**І. М. Риженко** — професор кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету, д.мед.н., проф.

**Н. Я. Павленко** — магістр фармації, аспірант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету

**О. С. Зайченко** — студентка Національного фармацевтичного університету

при експериментальному моделюванні гострої плацентарної дисфункції (ГПД) у щурів. Препарат Хофітол, розроблений лабораторією Rosa-Phytopharma (Франція), є одним з небагатьох лікарських засобів, дозволених до застосування при вагітності [12]. Головними фітохімічними компонентами його є: цинарін, фенол-кислоти, флавоноїди, інулін, вітаміни (А, В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub>, С) та мікроелементи [13].

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проводили на вагітних самках білих нелінійних щурів масою 210–250 г, яких у фазі еструсу підсаджували до самців з розрахунку 2–3 самки на 1 самця. Перший день вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у вагінальних мазках [2].

Було сформовано три експериментальних групи тварин: група інтактного контролю — здорові вагітні самки щурів; група контрольної патології — вагітні самки щурів, яким вводили токсикант (тетрахлоретан); група вагітних самок, яким на фоні введення тетрахлорметану вводили хофітол у лікувально-профілактичному режимі.

Гостру плацентарну дисфункцію у самок щурів викликали внутрішньошлунковим введенням тетрахлорметану в дозі 20,7 ммоль/кг маси тварин на 12-й та 13-й день гестації [6]. Хофітол вводили внутрішньошлунково в дозі 24 мг/кг з 11-го по 19-й день гестації. Дозу хофітолу для тварин розраховували за допомогою коефіцієнту видової стійкості [2].

На 20-й день вагітності під легким наркозом проводили евтаназію тварин з дотриманням

Таблиця 1

**ВПЛИВ ХОФІТОЛУ НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ  
БАЛАНС СИРОВАТКИ КРОВІ, ПЕЧІНКИ, ПЛАЦЕНТИ, МАТКИ ПРИ  
ГОСТРІЙ ПЛАЦЕНТАРНІЙ ДИСФУНКЦІЇ У ЩУРІВ,  $\bar{c} \pm SX$ , N=8**

Показники		Інтактний контроль	Контрольна патологія	Хофітол, 24 мг/кг
Сироватка крові	ТБК-активні продукти	0,31±0,022	0,5±0,023*	0,31±0,03**
	ДК	0,17±0,006	0,20±0,011*	0,17±0,011**
	ВГ	1,02±0,116	0,58±0,082*	0,99±0,15**
	АлАТ	0,44±0,027	0,50±0,013*	0,44±0,023**
	Загальний білок	60,07±3,66	47,81±3,909*	61,65±2,958**
Печінка	ТБК-активні продукти	28,36±1,997	53,69±0,634*	29,67±1,778**
	ДК	8,59±0,744	10,74±0,728*	8,13±0,863**
	ВГ	1,48±0,097	1,02±0,114*	1,53±0,114**
Плацента	ТБК-активні продукти	44,87±5,023	67,49±4,237*	44,71±2,81**
	ДК	8,89±0,849	11,70±0,874*	8,35±0,741**
	ВГ	1,08±0,137	0,7±0,098*	1,09±0,06**
Матка	ТБК-активні продукти	51,28±3,374	66,67±3,594*	51,93±3,177**
	ДК	6,92±0,904	9,55±0,654*	6,79±0,784**
	ВГ	0,54±0,057	0,35±0,044*	0,55±0,041**

\* — відхилення вірогідне до груп тварин інтактного контролю,  $p < 0,05$

\*\* — відхилення вірогідне до груп тварин контрольної патології,  $p < 0,05$

правил, які наведені у відповідних положеннях [2]. Для дослідження дії токсину та хофітолу на процеси ПОЛ й систему антиоксидантного захисту у сироватці крові, тканинах матки, плаценти, печінки вагітних самок щурів визначали вміст ТБК-активних продуктів [7], дієвих кон'югатів (ДК) та відновленого глутатіону (ВГ) [1]. Крім того, в сироватці крові визначали активність АлАТ та загального білка, як індикаторних ферментів цитолізу за допомогою набору реактивів фірми Pliva-Lachema [4].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На тлі ГПД, викликаного двократним введенням тетрахлорметану, у сироватці крові, тканинах печінки, плаценти та матки вагітних щурів збільшувався рівень ТБК-активних продуктів порівняно з групою інтактного контролю на 61, 89, 50 та 30 %, відповідно. Не так виражено, але також спостерігалось збільшення рівня ДК у сироватці крові на 18 %, тканинах печінки на 25 %, плаценти та матки на 32 та 38 %, відповідно (табл. 1). Така зміна біохімічних показників свідчить про те, що у патогенезі тетрахлорметанової ПД має місце активація процесів вільно-радикального окислення (ВРО), що підтверджує дані літератури про спроможність токсиканту пошкоджувати клітинні мембрани різних органів, а також порушувати структуру та функцію плаценти і викликати гістотоксичну гіпоксію [2].

Про виснаження ендогенної антиоксидантної системи у вагітних самок під впливом тетрахлор-

метану свідчить зниження рівня ВГ у сироватці крові, тканинах печінки, плаценти та матки на 43, 31, 65 та 65 %, відповідно до групи тварин контрольної патології.

В наших дослідженнях деструкція клітинних мембран призводила до активації процесу цитолізу, про що свідчить незначне збільшення в сироватці крові рівня маркерного ферменту цитолізу АлАТ на 14 %. Це супроводжувалось порушенням функцій клітин органів-мішеней — печінки та плаценти, внаслідок чого у сироватці крові спостерігалось зменшення вмісту загального білку на 20 %.

Під дією хофітолу відбувалась нормалізація у сироватці крові показника АлАТ, який дорівнював рівня у інтактних тварин, а також збільшення вмісту загального білку на 29 %, відповідно, до групи тварин контрольної патології. Зміни цього показника дозволяють стверджувати про наявність антицитолітичної активності у хофітола.

Введення хофітолу сприяло вірогідному зменшенню рівню ТБК-активних продуктів у сироватці крові, тканинах печінки, плаценти та матки на 38, 45, 34, 22 %, і зниженню в них рівня ДК відповідно до груп тварин, яким вводили токсикант.

Встановлено, що під впливом фітопрепарату відновлювалась система ендогенного антиоксидантного захисту організму вагітних самок щурів, тобто відбувалось збільшення рівня ВГ у сироватці крові, тканинах печінки, плаценти

та матки на 71, 50, 56, 57 %, відповідно до контрольної патології.

Таким чином, на моделі ГПД встановлено, що фітопрепарат хофітол відновлює прооксидантно-антиоксидантний баланс у сироватці крові, печінці, плаценті та матці вагітних самок щурів. Отримані дані свідчать про наявність у хофітолу гравідопротекторної дії.

#### ВИСНОВКИ

1. На моделі ГПД показано, що хофітол має антиоксидантну дію та нормалізує рівень маркерів ВРО у сироватці крові, печінці, органах і тканинах фетоплацентарного комплексу.
2. Фітопрепарат хофітол є перспективним гравідопротектором, який можна використовувати для профілактики та лікуванні ГПД у вагітних жінок у складі комплексної терапії.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ

##### ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. // Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Метод. рек. — СПб.: Фолиант, 2000. — 104 с.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Метод. реком./За ред. О.В. Стефанова — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
3. Зайченко А.В., Рыженко И.М., Кудина А.В. и др. // Провизор. — 2008. — № 9. — С. 47–51.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 Т. — Мн.: Беларусь, 2000. — Т.1. — 495 с.
5. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. — М.: Изд-во РУДН, 2001. — 273 с.
6. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина. — 1977. — С. 66–68.
7. Bilodeau J. — F., Hubel C.A. // J Obstet. Gynecol. Can. — 2003. — Vol. 25, № 9. — P. 742–750.
8. Burroughs A. K. // Forum (Genova). — 2003. — № 8 (1). — P. 42–58.
9. Ganon G Placental insufficiency and its consequences // Eur. J. of Obstet. Gynec. Reprod. Biol. — 2003. — Vol. 110. — P. 99–107.
10. Juzyszyn Z., Czerny B., Pawlik A. and et. The effect of artichoke (*Cynara scolymus* L.) extract on ROS generation in HUVEC cells // Phytother Res. — 2008. — № 22 (9) — P. 1159–61.

#### УДК 615.322: 618.36–002

#### ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ АРТИШОКА ПОЛЕВОГО НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРЫС

И. М. Рыженко, Н. Я. Павленко, О. С. Зайченко

**Ключевые слова:** острая плацентарная недостаточность, гравидопротекторное действие, экстракт листьев артишока полевого, хофитол.

В статье приведены результаты исследования гравидопротекторного действия фитопрепарата хофитол, полученного из экстракта листьев артишока полевого. Установлено, что исследуемый препарат тормозит процессы ПОЛ, о чем свидетельствует уменьшение в сыворотке крови, тканях печени, матки и плаценты беременных самок крыс таких биохимических показателей, как ТБК-активные продукты и ДК. Препарат оказывает антицитолитический эффект и восстанавливает систему эндогенной антиоксидантной защиты у экспериментальных животных.

#### UDC 615.322: 618.36–002

#### THE EFFECT OF EXTRACT OF ARTISHOKE LEAVES ON ACUTE PLACENTAL INSUFFICIENCY IN RATS

I. M. Ryzhenko, N. Ya. Pavlenko, O. S. Zajchenko

**Key words:** acute placental insufficiency, gravidoprotective effect, extract obtained from artichoke leaves, chophytol.

The article describes the result of study of chophytol (extract obtained from artichoke leaves) gravidoprotective effect. It was proved that drug inhibits processes of free radical oxidation decreasing concentration of TBA-active substances and DC level on blood, liver, womb and placenta of pregnant rats-females. The drug causes anticytolytic effect and restores state of endogenous antioxidant system in experimental animals. This is proves about gravidoprotective effect of chophytol.

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12,  
Кафедра фармакології НФаУ  
Тел. 38(057)706–30–69  
E-mail: PavlenkoNY@mail.ru

Надійшла до редакції: 05.11.2008 р.



УДК 615.272.3:615.214

# ПСИХОТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРОТИ- ДІАБЕТИЧНОГО ЗАСОБУ ДІАКАМФ ПРИ ХРОНІЧНІЙ АЛКОГОЛЬНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У МИШЕЙ

О. А. ЄСЕВА, О. В. ШАТІЛОВ, С. Ю. ШТРИГОЛЬ, С. І. МЕРЗЛІКІН

*Національний фармацевтичний університет**Ключові слова:* діакаμφ, цукровий діабет, хронічна алкоголізація, психотропні властивості

*Мета роботи — з'ясувати вплив протидіабетичного засобу діакаμφ на функціональний стан центральної нервової системи, зокрема, психічних функцій, пам'яті, в умовах експерименту на тлі хронічної алкогольної інтоксикації. Діакаμφ чинить антиамнестичний ефект у мишей з хронічною алкогольною інтоксикацією на моделі антероградного (індукованого скополаміном) порушення пам'яті за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення. Анксиолітичний вплив діакаμφ залежить від вихідного стану мишей і проявляється лише в умовах підвищення тривожності при хронічній алкоголізації, але не в інтактних тварин. Анксиолітичний ефект діакаμφ є анкіоселективним. Діакаμφ зменшує прояви неврологічного дефіциту у мишей, які знаходяться під впливом хронічної етанолової інтоксикації — поліпшує координацію рухів за тестом стрижня, що обертається. Під впливом діакаμφ не змінюється дослідницька активність у мишей з хронічною алкоголізацією за тестом відкритого поля, а помірний седативний ефект діакаμφ, що проявляється зменшенням рухової активності, не супроводжується загальним пригнічувальним впливом на ЦНС. Діакаμφ, подібно до пірацетаму, сприяє зменшенню депресогенного впливу етилового спирту.*

## ВСТУП

Останні десятиріччя швидко зростає захворюваність на цукровий діабет (ЦД) [3, 10]. У хворих на ЦД розповсюдженість алкоголізму вище, ніж у загальній популяції [2]. Діакаμφ створений як препарат для лікування цукрового діабету (ЦД), зокрема метаболічного синдрому [1].

У нього виявлено також церебропротекторні та психотропні властивості: в інтактних тварин він збільшує виживаність і редукує неврологічний дефіцит при церебральній ішемії, чинить виражену ноотропну та антидепресивну дію [5, 6]. Механізм дії діакаμφ пов'язаний зі стимуляцією імідазолінових рецепторів [7]. Добре відомо, що їхні агоністи здатні підсилювати пригнічувальну дію етилового спирту на ЦНС, як от неселективний препарат клонідин, меншою мірою — моксонідин, рилменідин. Взаємодія практично всіх цукрознижувальних засобів з алкоголем також є несприятливою, проте діакаμφ чинить виражену антиалкогольну дію при профілактичному введенні за тестом етанолового наркозу та в умовах важкого алкогольного отруєння [4, 9]. Доцільно оцінити його вплив на ЦНС (пам'ять, тривожність, депресивність, координація рухів) при хронічній алкоголізації, що складає мету даного дослідження.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Хронічну алкоголізацію відтворювали у 42 безпородних мишей-самців масою близько

**О. А. Єсева** — клінічний провізор, аспірант кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

**О. В. Шатілов** — лікар-інтерн, старший лаборант кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

**С. Ю. Штриголь** — науковий керівник, професор кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, д. мед. н.

**С. І. Мерзлікін** — професор кафедри токсикологічної хімії Національного фармацевтичного університету, д. мед. н.

Таблиця 1

**ВПЛИВ ДІАКАМФУ ТА ПІРАЦЕТАМУ НА ПОВЕДІНКУ МИШЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ АЛКОГОЛЬНОЮ ІНТОКСИКАЦІЄЮ ЗА ТЕСТОМ ВІДКРИТОГО ПОЛЯ**

Групи	Рухова активність		Кількість досліджених отворів	Емоційні та вегетативні реакції			Сума всіх видів активності
	Кількість перетнутих квадратів	Кількість стійок		Грумінг	Кількість болюсів	Кількість уринацій	
Інтактний контроль (n=9)	60,6±7,6	6,2±2,1	19,1±3,4	0,56±0,2	0,56±0,4	0,33±0,17	87,36±3,3
Алкоголізація — контрольна патологія (n=12)	55,5±6,0	8,2±2,1	20,5±2,3	0,83±1,2	1,1±0,5	0,17±0,12	86,3±2,8
Алкоголізація +пірацетам, 200 мг/кг (n=9)	43,3±4,6	4,0±1,6	23,0±2,82	1,0±0,4	2,2±0,5**	0,11±0,1	74,6±2,3***
Алкоголізація +діакамф, 25 мг/кг (n=12)	40,2±6,1*	4,17±1,06	23,9±3,2	1,17±0,1**	1,42±0,4	0,5±0,3	71,4±2,7***

Примітки: Достовірні відмінності: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,02$  та \*\*\* —  $p < 0,01$  відносно синхронного показника інтактного контролю.

Таблиця 2

**ВПЛИВ ДІАКАМФУ ТА ПІРАЦЕТАМУ НА ПОВЕДІНКУ МИШЕЙ У ПІДНЕСЕНОМУ ХРЕСТОПОДІБНОМУ ЛАБІРИНТІ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ**

Показники	Інтактний контроль		Алкоголізація					
			Контрольна патологія		Пірацетам (200 мг/кг)		Діакамф (25 мг/кг)	
	Вихідні (n=9)	Через 3 тижні (n=7)	Вихідні (n=12)	Через 3 тижні (n=7)	Вихідні (n=9)	Через 3 тижні (n=9)	Вихідні (n=12)	Через 3 тижні (n=10)
Латентний період входу до темної камери, с	12±5,8	4±1,9	10±3,4	9±4,0	13±5,0	13±5,2	13±3,9	22±14*
Перебування в освітленому відсіку, с	49±7,2	44±9,6	43±14	35±14	25±6,9	33±7,9	37±11	70±25*
Перебування у темному відсіку, с	251±7	256±10	257±15	264±14	275±7	265±9	263±11	230±25
Перебування на центр. майданчику, с	38±6,7	35±6,0	28±7,5	28±9,9	19±4,0	28±8,6	23±8,9	41±12*
Кількість відвідувань темного рукава	6,0±1,3	6,0±1,5	4,0±0,9	4,4±1,7	2,3±0,3	3,1±0,7	3,3±1,0	4,3±1,0
Кількість відвідувань освітленого рукава	1,7±0,3	1,0±0,5	2,1±1,1	0,7±0,5	0,9±0,5	0,8±0,2	1,7±0,6	2,9±1,2*
Час прийняття рішення, с	2,7±0,4	4,1±1,9	2,5±0,2	6,9±3,1	6,8±0,9	8,3±4,4	3,8±0,8	4,2±0,6

Примітки: Достовірні відмінності: \* —  $p < 0,05$  відносно показників контрольної патології за W-критерієм.

Таблиця 3

**ВПЛИВ ДІАКАМФУ ТА ПІРАЦЕТАМУ НА КООРДИНАЦІЮ РУХІВ У МИШЕЙ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ, ЗА ТЕСТОМ СТРИЖНЯ, ЩО ОБЕРТАЄТЬСЯ**

Час утримання тварин	Кількість мишей, які впали зі стрижня, що обертається, абс/%			
	Інтактний контроль (n=7)	Алкоголізація		
		Контрольна патологія (n=7)	Пірацетам (200 мг/кг) (n=9)	Діакамф (25 мг/кг) (n=9)
до 30 с	0/0	1/14	1/11	0
до 1 хв.	1/14	3/43 *	2/22 ^	0 ^ #
до 5 хв.	3/43	5/71 *	2/22 ^	0 * ^ #
до 10 хв.	4/57	5/71	3/33	1/11 * ^

Примітки: Достовірні відмінності: \* —  $p < 0,05$  порівняно з інтактним контролем; ^ —  $p < 0,01$  порівняно з контрольною патологією; # —  $p < 0,05$  порівняно з контрольною патологією та групою пірацетаму.

**ВПЛИВ ДІАКАМФУ ТА ПІРАЦЕТАМУ НА СКОПОЛАМІНОВУ АМНЕЗІЮ  
ЗА ТЕСТОМ УРПУ У МИШЕЙ В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ**

Група	Кількість тварин	Латентний період входу до темної камери, с		Кількість мишей, що досягли критерію навченості, абс./%
		Вихідний	Через 24 години	
Інтактні тварини (контроль навчання)	16	14,8±3,4	141,1±23,8* ^	4/25 %
Скополамін (контроль амнезії)	9	25,6±9,7	64,8±21,9	2/22 %
Скополамін + діакамф	9	26,8±3,8	130,8±23,8* ^	5/56 %
Скополамін + пірацетам	8	14,0±2,5	125,7±26,3* ^	5/63 %

Примітки: Достовірні відмінності: \* —  $p < 0,01$  відносно вихідних показників, ^ —  $p < 0,05$  відносно показника контролю амнезії.

18-20 г шляхом внутрішньошлункового введення етанолу в дозі 2 мл/кг (перерахунок на абсолютний етанол) у вигляді 20 % розчину. Тварин, яких утримували в стандартних умовах віварію, розподілили на 4 групи: 1) інтактного контролю, 2) контрольної патології, 3) групу діакамфу та 4) групу препарату порівняння пірацетаму, який часто призначається для лікування алкоголізму [11]. Діакамф у дозі 25 мг/кг вводили у шлунок, групі порівняння вводили пірацетам («Дарниця») у дозі 200 мг/кг, контрольні тварини одержували відповідний об'єм розчинника, а через 15–20 хв. мишам груп 2–4 вводили етанол. Дослідження проводилось протягом 3 тижнів. Починаючи з третього тижня оцінювали стан ЦНС: загальну рухову та дослідницьку поведінку — за тестом відкритого поля; тривожність — за тестом хрестоподібного піднесеного лабіринту; координацію рухів за тестом стрижня, що обертається; депресивність — за іммобілізаційним тестом; пам'ять — за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) [8, 12]. Результати обробляли статистично за критеріями Фішера (з поправкою Йейтса), Ст'юдента та Уайта.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тритижнева примусова алкоголізація тварин супроводжувалась підвищеною летальністю (загибло 42 % мишей), у групах порівняння вона не перебільшувала 25 %. Маса тіла виживших мишей у групі контрольної патології зменшилася в середньому на 9 %, а на тлі діакамфу та пірацетаму, навпаки, зросла на 10–15 %, як і в інтактному контролі.

Локомоторна активність та дослідницька поведінка мишей з хронічною алкогольною інтоксикацією, що вивчалися за тестом відкритого поля, під впливом діакамфу та пірацетаму значно не змінилися (табл. 1). Але кількість перетну-

тих квадратів у групі, що отримувала діакамф, була менше, ніж у інтактних тварин, що може свідчити про помірну седативну дію діакамфу на тлі хронічної алкоголізації. Проте дослідницька активність (обстеження отворів) і кількість активів грумінгу у групах діакамфу, навпаки, зросли. Таким чином, седативний ефект діакамфу не супроводжується суттєвим пригнічувальним впливом на ЦНС.

У тесті хрестоподібного піднесеного лабіринту діакамф достовірно ( $p < 0,05$ ) збільшував латентний період входу до темної камери, час перебування в освітленому відсіку лабіринту та частоту відвідування останнього (табл. 2). Це свідчить про помірну анксиолітичну дію діакамфу. Цікаво, що в інтактних тварин він не чинить транквілізуючий ефект [8]. Таким чином, його анксиолітичні властивості залежать від вихідного функціонального стану ЦНС.

Неврологічний дефіцит, індукований алкогольною інтоксикацією, під дією діакамфу зменшувався (табл. 3). В групі контрольної патології координація рухів погіршилась, про що свідчить збільшення кількості мишей, які впали зі стрижня ( $p < 0,01$ ), а в групі діакамфу цей показник краще, ніж навіть в інтактному контролі. Порівняно з пірацетамом діакамф ліпше компенсує неврологічний дефіцит: кількість тварин, які впали зі стрижня на тлі дакамфу, менша ( $p < 0,05$ ). Отже, анксиолітичний ефект діакамфу, виявлений у попередній серії дослідів, є анксиоселективним, адже він не супроводжується міорелаксацією та порушенням координації рухів.

У тесті УРПУ скополамін викликав типовий амнезуючий ефект (табл. 1). Діакамф і пірацетам виявили майже однакову антиамнестичну дію, яка підтверджується значним збільшенням латентного періоду входу до темної камери, в який за 24 години до тестування тварини отримали

електробольове подразнення. Але діакамф чинив цей ефект у дозі у 8 разів меншій за дозу пірацетаму. Ці результати свідчать, що ноотропні властивості діакамфу, які виявлені нами у попередніх дослідженнях на інтактних тваринах [9], зберігається в умовах хронічної алкогольної інтоксикації.

Щодо впливу на депресивність, через 3 тижні час іммобілізації тварин групи контрольної патології був на 104 % більше, ніж у інтактного контролю ( $p=0,05$ ), що свідчить про зростання депресивності під дією хронічної алкоголізації. У групах пірацетаму та діакамфу цей показник перебільшував рівень інтактного контролю відповідно на 52 % та на 44 %, що не сягає вірогідного рівня. Отже, діакамф, як і пірацетам, зменшує депресогенний вплив етилового спирту.

Отже, властивості діакамфу, який водночас чинить протидіабетичну та антиалкогольну дію, являють собою безсумнівний клінічний інтерес: новий засіб не тільки редукує гостру нейротоксичну дію алкоголю [4, 9], але й спроможний зменшувати психічні розлади при хронічній алкоголізації.

#### ВИСНОВКИ

1. Діакамф на тлі хронічної алкогольної інтоксикації чинить помірний седативний та анксиолітичний ефекти, зменшує рівень депресивності.
2. Анксиолітичний вплив діакамфу залежить від вихідного стану мишей і виявляється при хронічній алкоголізації, але не в інтактних тварин.
3. Діакамф зменшує прояви неврологічного дефіциту — поліпшує координацію рухів у мишей, які знаходяться під впливом хронічної етанолової інтоксикації.
4. Діакамф чинить антиамнестичний ефект у мишей з хронічною алкогольною інтоксикацією на моделі антероградного індукованого скополаміном порушення пам'яті.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Боднар П.М., Мерзликін С. І, Кононенко Л.О.//Клінічна фармація — 2001. — №3 (5). — С. 46–48.
2. Галиева О.Р., Джанашия П.Х., Миріна Е.Ю.//РМЖ. Клиническиерекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. Социально-значимые заболевания. — 2005. — Т.13. — №10. — С. 21–29.
3. Дедов И.И., Чазова Т.Е., Сунцов Ю.И. Пособие для врачей. — М.: Медиа Сфера. — 2003. — 68 с.
4. Єсева О.А., Штриголь С.Ю., Мерзликін С.І.//Ліки України. — 2007. — №112 (додаток). — С. 86–87.
5. Єсева О.А., Штриголь С.Ю., Мерзликін С.І.//Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Матер. Всеукр. науково-практичної конф. студентів та молодих вчених 17–18 травня 2007 р. — Харків: Вид-во НФаУ. — 2007. — С. 173.
6. Єсева О.А., Штриголь С.Ю., Мерзликін С.І.//Український журнал клінічної та лабораторної медицини — 2008. — Т.3. — №3. — С. 60–64.
7. Єсева О.А., Штриголь С.Ю., Мерзликін С.І.//Клінічна фармація в Україні. Матеріали VII всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів. — Харків, 6–7 листопада 2008 р. — С. 88.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: ИИА «Ремедиум». — 2000. — 398 с.
9. Шатілов О.В., Єсева О.А., Штриголь С.Ю., Мерзликін С.І.//Український вісник психоневрології. — 2008. — Т. 16. — Вип.3 (56) дод. — С.78–79.
10. Cockram C. S., Tong P. C. Y.//Медикографія. — 2004. — №26 (1). — С. 8–18.
11. Muller W. E., Eckert G. P., Eckert A.//Pharmacopsychiatry. — 1999. — Vol.32 (suppl.). — P. 2–9.
12. Porsolt R. D., Lenegre A Behavioral models of depression//Experimental approaches to anxiety and depression/Elliot J. M., Heal D. J., Morsden C. A. (eds). — Chichester New York. — 1992. — P. 73–85.

**УДК 615.272.3: 615.214****ПСИХОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДИАКАМФ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У МЫШЕЙ**

О. А. Есева, А. В. Шатилов, С. Ю. Штрыголь, С. И. Мерзликін

*Ключевые слова:* диакамф, сахарный диабет, хроническая алкоголизация, психотропные свойства

Цель исследования — выяснить влияние противодиабетического средства диакамфа на функциональное состояние центральной нервной системы, а именно психических функций, памяти в условиях эксперимента на фоне хронической алкогольной интоксикации. Диакамф проявляет антиамнестический эффект у мышей с хронической алкоголизацией на модели антероградной (индуцированной скополамином) амнезии. Анксиолитическое влияние диакамфа зависит от исходного состояния мышей и проявляется только в условиях повышенной тревожности при длительной этаноловой интоксикации. Анксиолитический эффект диакамфа является анксиоселективным. Диакамф уменьшает проявления неврологического дефицита у мышей с хронической алкоголизацией, улучшая координацию движений по тесту вращающегося стержня. Двигательная, но не поисковая активность мышей с хронической алкогольной интоксикацией под действием диакамфа в тесте открытого поля снижается, а проявляемый им седативный эффект не сопровождается угнетением ЦНС. Диакамф, как и пирацетам, способен уменьшать депрессогенное действие алкоголя.

**UDC 615.272.3: 615.214****THE PSYCHOTROPIC ACTIVITY OF AN ANTIDIABETIC MEDICINE DIACAMPH IN MICE WITH SUSTAINED ALCOHOLIZATION**

O. A. Eseva, O. V. Shatilov, S. Yu. Shtrygol, S. I. Merzlikin

*Key words:* diacamph, diabetes mellitus, psychotropic activity, sustained alcoholization

The purpose of research is to study influence of antidiabetic medicine diacamph on the state of central nervous system (mental activity and memory) in the conditions of experiment sustained alcoholic intoxication. Diacamph in 25 mg/kg dose renders the anti-amnesic effect in scopolamine-induced amnesia model in the conditioned reflex of passive avoidance test. Diacamph reveals moderate anxiolytic properties in mice with the sustained alcoholization. This effect depends on state of central nervous system: it shows up solely in mice with sustained alcoholic intoxication. The anxiolytic effect of diacamph is anxioreselective. In torsion shaft test diacamph diminishes neurological deficiency caused by chronic alcoholic intoxication. It also decreases of locomotors parameters in animals with sustained alcoholic intoxication, but doesn't influence on murine exploratory behavior. The sedative effect of diacamph is not accompanied by central nervous system depression. Diacamph and piracetam decrease the depression influence of alcohol.

Адреса для листування:  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53  
Кафедра технології ліків та клінічної фармакології  
з фармацевтичною опікою ПКСФ НФаУ  
Тел. (057)733-92-06;  
e-mail: shtrygol@mail.ru

Надійшла до редакції: 17.11.2008 р.

# *Фармакогнозія*

**Рецензенти рубрики:**

**Ковальов В. М.,**  
*докт. фарм.н., проф.*



УДК: 577.161.3 : 577.115.3 : 582.931.4 : 581.192

# ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ТОКОФЕРОЛІВ ТА ЖИРНИХ КИСЛОТ КОРИ, ЛИСТЯ, КВІТОК БУЗКУ ЗВИЧАЙНОГО

В. С. Кисличенко, В. В. Король, А. І. Попик

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків**Ключові слова:* бузок звичайний, токоферолі, жирні кислоти

*В статті наводяться результати вивчення якісного складу та кількісного вмісту токоферолів, жирних кислот ліпофільної фракції кори, листя, квіток, бузку звичайного. Знайдено 4 ізомери вітаміну Е і 13 жирних кислот. Серед ізомерів вітаміну Е в корі бузку звичайного домінуючими є  $\alpha_1$ -токоферол, в листях —  $\alpha_2$ -токоферол, у квітках —  $\Delta$ -токоферол. В найбільшій кількості в корі та листі міститься ліноленова кислота, в квітках — ліолева.*

## ВСТУП

Бузок звичайний (*Syringa vulgaris*) — рослина з родини Маслинові Oleaceae. Наявність різноманітних біологічно активних сполук (БАС) у корі, листях, квітках бузку звичайного сприяє використанню рослини для лікування ревматоїдного артриту, подагри, цукрового діабету, бронхіальної астми, малярії тощо. Серед біологічно активних сполук, що обумовлюють її лікувальні властивості, значне місце займають токоферолі та жирні кислоти. В літературі відсутні відомості про хімічний склад токоферолів та жирних кислот кори, листя та квіток бузку, саме тому вони стали об'єктом наших досліджень.

Відомо, що біологічна активність вітаміну Е ґрунтується на реакції відщеплення атому водню від гідроксильної групи, в результаті чого утворюються вільні радикали. Саме вони вступають у взаємодію з пероксидними радикалами ліпідів, що призводить до утворення гідропероксиду. Тим самим вітамін Е запобігає окисленню ненасичених ліпідів та руйнуванню біологічної мембрани клітини. Вітамін Е у вигляді  $\alpha$ -токоферол ацетату застосовують для лікування м'язової дистрофії, при порушенні функцій статевих залоз, він покращує процес засвоєння вітамінів А з їжі; під впливом його дії на мембранні ферменти відновлюється чутливість клітин до інсуліну, порушена у більшості кардіологічних хворих

[1, 2, 10]. Не менш важливим значення мають і жирні кислоти. Вони є основними компонентами ліпофільних екстрактів з рослинної сировини. Жирні кислоти беруть участь у метаболізмі гормонів, біосинтезі жирів, входять до складу рослинних клітин, мають F-вітамінну, імуностимулюючу та протипухлинну дію, знижують рівень холестерину в крові й активують фібриноліз. Жирні кислоти також покращують структуру шкірного покрову та волосся, знижують артеріальний тиск, виявляють позитивний ефект при лікуванні захворювань серцево-судинної системи, кандидозу, екземи, псоріазу, сприяють трансмісії нервових імпульсів та нормальному функціонуванню головного мозку.

Відомо, що ліолева, ліноленова та арахідонова ненасичені жирні кислоти в організмі людини не синтезуються, але є необхідними для багатьох біохімічних процесів. Зокрема, ці біологічно активні сполуки є попередниками простагландинів й лейкотрієнів, що мають протизапальні і антитромботичні властивості, сприяють зменшенню у крові холестерину та ліпопротеїдів низької щільності, регулюють судинний тонус, виявляють антидотний вплив при отруєнні ксенобіотиками, покращують кровопостачання серцевого м'яза і підвищують антитоксичну функцію печінки [7, 8, 10].

Метою наших досліджень стало вивчення якісного складу та кількісного вмісту токоферолів та жирних кислот у корі, листях, квітках бузку звичайного.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для проведення аналізу використовували ліпофільну фракцію, отриману за методикою, описаною в літературі [4, 5]. Хроматографічний

**В. С. Кисличенко** — завідувач кафедри хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету, д.фарм.н., проф.

**В. В. Король** — доцент каф. хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету, к. фарм. н.

**А. І. Попик** — аспірант кафедри хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету

Таблиця 1

**РЕЗУЛЬТАТИ ГАЗОХРОМАТОГРАФІЧНОГО АНАЛІЗУ ТОКОФЕРОЛІВ  
У ЛІПОФІЛЬНИХ ФРАКЦІЯХ З КОРИ, ЛИСТЯ, КВІТОК БУЗКУ ЗВИЧАЙНОГО**

№	Найменування сполуки	Вміст токоферолів, мг/100мг		
		Кора	Листя	Квітки
1	Δ-токоферол	0,09	1,4	4,85
2	β+γ-токоферол	0,216	1,4	1,55
3	α <sub>1</sub> -токоферол	0,26	0,835	3,8
4	α <sub>2</sub> -токоферол	0,058	2,16	1,95

Таблиця 2

**ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛІПОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ БУЗКУ ЗВИЧАЙНОГО**

№	Назва жирної кислоти	Вуглецевий скелет жирних кислот	Кора	Листя	Квітки
			мг/100 мг		
1	Монодеканова	C <sub>10:0</sub>	*—	0,0015	0,002
2	Лауринова	C <sub>12:0</sub>	0,034	0,04	0,03
3	Міристинова	C <sub>14:0</sub>	0,014	0,06	0,012
4	Пальмітинова	C <sub>16:0</sub>	0,2	0,45	2,0
5	Стеаринова	C <sub>18:0</sub>	0,045	0,21	0,18
6	Олеїнова	C <sub>18:1</sub>	0,34	0,37	0,46
7	Лінолева	C <sub>18:2</sub>	0,37	0,26	2,6
8	Ліноленова	C <sub>18:3</sub>	0,48	1,26	2,3
9	Арахінова	C <sub>20:0</sub>	*—	0,2	1,2
10	Тридеканова	C <sub>13:0</sub>	*—	*—	0,01
11	Пентадеканова	C <sub>15:0</sub>	0,011	*—	0,04
12	Арахідонова	C <sub>20:4</sub>	*—	0,6	1,9
13	Ейкозатриєнова	C <sub>20:3</sub>	0,198	0,2	0,48

\*Примітка: «—» сполука не виявлена.

аналіз токоферолів проводили у системі розчинників хлороформ та хлороформ-етанол 1:1. В якості проявляючого реагенту застосовували концентровану нітратну кислоту, що утворює з α-токоферолом сполуку помаранчево-червоного кольору — о-токоферілхінон [6]. Ця реакція є фармакопейною [3]. Визначення проводили на силікагелевій пластинці марки «Sorbfil» розміром 10x10 см. Час насичення хроматографічної камери парами хлороформу складав 20 хв. Після обробки хроматограми витримували 5–8 хв у сушильній шафі при температурі 80 °С.

Склад токоферолів аналізували за наступною методикою. До 100 мг проби додавали 2 мл етанолу, змішували та додавали 3 мл гексану, центрифугували при 3000 об./хв., для видалення домішок відбирали гексановий шар у шприц з двоокисом кремнію. Шприц промивали ізооктаном. Токоферолі елюювали 10% розчином етилацетату в ізооктані та концентрували на роторному випаровувачі при низькій температурі. Швидкість потоку елюенту в колонці становила 2 мл/хв. Залишок переносили до реакційної пробірки об'ємом 30 мл, додавали 5 мл хлоро-

форму, 0,2 мл гексаметилдисилазану з 5 краплями триметилхлорсилану, що виступали в якості каталізатора. Реакційну суміш випаровували до сухого залишку у потоці газоподібного азоту та екстрагували сумішшю гексан-хлороформ-метанол у співвідношенні (10:10:1). Далі хлороформний шар відбирали та переносили його в центрифужну пробірку, в якій розчин випаровували досуха. Після цього залишок розчиняли в 1–3 мл гексану та піддавали газохроматографічному аналізу. Умови аналізу: колонка довжиною 2,6 м, заповнена твердим носієм «Інертон-супер» з діаметром часток 0,15 мм<sup>2</sup> дезактивованого гексаметилдисалазану, на які нанесена нерухома фаза ОУ-17 у кількості 3%. Аналіз виконували при температурі 190 °С. Температура нагрівання жаро-іонізованого детектора — 240 °С. Швидкість газу-носія азоту високої частоти — 40 мл/хв. Кількісний аналіз проводили окремо за часом виходу кожної сполуки та по калібрувальній суміші чистих стандартних токоферолів. Результати аналізу представлені в таблиці 1.

Жирнокислотний склад ліпофільної фракції бузку звичайного аналізували методом газорі-



динної хроматографії на газорідному хроматографі «Хром-5». Умови хроматографування: стальна колонка розміром 250×0,3 см, стаціонарна фаза хроматон, газ-носії — азот, швидкість потоку азоту і водню — 25 мл/хв., температура розділення — 186 °С, інжектора — 190 °С, детектора — 190 °С. Аналіз проводили на полярних нерухомих фазах типу ПЕГ (поліетиленгліколь) з попередньою підготовкою зразка екстракту шляхом метилювання жирних кислот з метою отримання низько киплячих летких похідних. Для цього 1,0 г ліпофільної фракції розчиняли у 10 мл петролейного етеру (70–100 °С) і двічі обробляли 5 мл 10% розчину калію гідроксиду. Екстракти об'єднували й нейтралізували 1% водним розчином кислоти хлористоводневої до кислої реакції середовища (рН=5,0–5,5) за універсальним індикатором. Водний розчин обробляли діетиловим етером до 10 мл, об'єднували органічні фази, сушили безводним кристалічним натрія сульфатом і відганяли етер. Розчиняли у 20 мл безводного метанолу, підкисленого хлористоводневою кислотою. Після закінчення процесу метилювання реакційну суміш випаровували до сухого залишку, який розчиняли у мінімальній кількості циклогексану та аналізували на газорідному хроматографі.

Відсотковий вміст кожного з компонентів розраховували за відношенням площі піків кожної кислоти на хроматографі до сумарної площі піків усіх компонентів. Для ідентифікації кислот проводили порівняння показників часу утримання піків метилових етерів і стандартної суміші [9].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення токоферолів та жирнокислотного складу кори, листя, квіток бузку звичайного представлені в таблицях 1–2. З даних таблиці 1 видно, що склад токоферолів в усіх досліджуваних об'єктах бузку звичайного представлений сумішшю ізомерів вітаміну Е:  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - та  $\Delta$ -токоферолами. Серед токоферолів в корі кількісно переважає  $\alpha_1$ -токоферол, в листі —  $\alpha_2$ -токоферол, тоді як у квітках —  $\Delta$ -токоферол. Як видно з таблиці 2, у ліпофільних фракціях досліджуваних органів рослини було ідентифіковано і кількісно визначено 13 жирних кислот а саме: лінолеву, ліноленову, пальмітинову, арахідонову, лауринову, тридеканову, міристинову, пентадеканову, олеїнову, ейкозатрієнову, монодеканову, стеаринову та арахінову. Встановлено, що в листі і корі у максимальній кількості міститься ліноленова, а у квітках бузку звичайного переважає лінолева кислота.

#### ВИСНОВКИ

1. Методом газорідної хроматографії проведено вивчення токоферолів та жирних кислот у корі, листі, квітках бузку звичайного.
2. Досліджено якісний склад та кількісний вміст токоферолів у ліпофільних комплексах з різних частин рослини. Визначено, що серед ізомерів вітаміну Е в корі бузку звичайного домінуючим є  $\alpha_1$ -токоферол, в листі —  $\alpha_2$ -токоферол у квітках —  $\Delta$ -токоферол.
3. Встановлено, що у ліпофільних фракціях кори, листя, квіток рослини присутні 13 ненасичених жирних кислот, з яких в корі та листі переважає ліноленова кислота, у квітках — ліолева. Це дає підстави прогнозувати F-вітамінну та антиоксидантну активність ліпофільних комплексів, отриманих з бузку звичайного.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Біологічна хімія. За ред. проф. Л. М. Ворониної. — Х.: Основа; Видавництво НФаУ, 2000. — 608 с.
2. Биомолекулы — фармпрепараты: Учеб. Пособ. По биол. химии для студ. Фармац. фак-тов. вып. учеб. завед./Л. Н. Воронина, М. В. Волощенко, А. Л. Загайко и др. — Х.: Изд-во НФаУ, 2008. — 188 с.
3. Государственная фармакопея СССР, 10-е изд., М.: «Медицина», 1968. — 707 с.
4. Мамедова А. Г. Урманова Ф. Ф. // Farmatsevtika jurnali, — 2006. — № 3 — С. 17–18
5. Новосел О. М., Кисличенко В. С., Ханін В. А. // Медична хімія. — 2003 — № 2, Т. 5. — С. 87–90.
6. Рыбаков О. В., Сафонова Е. Ф., Сливкин А. И. // Химико — фармацевтический журнал. — 2008. — № 8, Т. 42 — С. 31–34.
7. Фармакогнозія з основами біохімії лікарських рослин: За ред. В. М. Ковальова — Харків: Вид-во НФаУ, «Прапор». — 2000 — 704 с.
8. Яременко О. Б. // Український ревматологічний журнал. — 2001. — № 2 (4) — С. 23–29
9. Nair P. P. The Application of Gas — Liquid Chromatography to the Determination of Vitamins E and K./P. P. Nair, D. A. Turner // American Oil Chemists Society — 1963. — Vol. 40 № 10 — P 353–356.
10. Lockwood B Nutraceuticals A guide for healthcare professionals/B Lockwood. — 2nd ed. — Manchester: Pharmaceutical Press, 2007. — P. 126–128

**УДК: 577. 161.3: 577. 115.3: 582. 931.4: 581. 192**

**ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА ТОКОФЕРОЛОВ И ЖИРНЫХ КИСЛОТ  
КОРЫ, ЛИСТЬЕВ, ЦВЕТКОВ СИРЕНИ ОБЫКНОВЕННОЙ**

**В. С. Кисличенко, В. В. Король, А. И. Попик**

*Ключевые слова:* сирень обыкновенная, токоферолы, жирные кислоты

В статье приводятся результаты изучения качественного состава и количественного содержания токоферолов и жирных кислот липофильной фракции коры, листьев, цветков сирени обыкновенной. Найдено 4 изомера витамина Е и 13 жирных кислот. Среди изомеров витамина Е в коре сирени обыкновенной доминируют  $\alpha_1$ -токоферол, в листьях —  $\alpha_2$ -токоферол, в цветках —  $\Delta$ -токоферол. В наибольшем количестве в коре и листьях содержится линоленовая кислота, в цветках — линолевая.

**UDC: 577. 161.3: 577. 115.3: 582. 931.4: 581. 192**

**STUDY OF TOCOFEROL AND FATTY ACID COMPOSITION BARK,  
LEAVES, FLOWER OF SYRINGA VULGARIS**

**V. S. Kislichenko, V. V. Korol, A. I. Popik**

*Key words:* Syringa vulgaris, tocopherols, fatty acids

The results of qualitative composition and quantitative composition of tocopherols and fatty acid of the bark, leaves and flowers lipophilic fraction Syringa vulgaris have been given in the article. Four isomers of vitamin E and 13 fatty acids have been found. Among vitamin E isomers in the Syringa vulgaris bark  $\alpha_1$  - tocoferol, in the leaves —  $\alpha_2$  - tocoferol in flowers —  $\Delta$  — tocoferol are dominantig. Linolenic acid in its higlest quantity has been found in the bark and leaves, linolic in the flowers.

*Адреса для листування:*

61168, Харків, вул. Блюхера, 4,  
Кафедра хімії природних сполук НФаУ  
Тел (80572) 67-93-63  
e-mail: cnc@ukrfa.kharkov.ua.

Надійшла до редакції: 05. 11. 2008 р.

# ***Біохімія***

## **Рецензенти рубрики:**

**Вороніна Л.М.,**  
*докт. біол.н., проф.*

**Залюбовська О.І.,**  
*докт. мед.н., проф.*

**Малоштан Л.М.,**  
*докт. біол.н., проф.*



УДК: 615.225.2

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ РОСЛИННИХ ЗБОРІВ НА СИСТЕМНИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК

О. Ю. КРУТЧЕНКО

*Національний фармацевтичний університет**Ключові слова: гіпертонія, глід одноматочковий, хвоц польовий, барвінок малий*

*Досліджено вплив шести рослинних зборів, до складу яких входять квітки та плоди глodu одноматочкового, трава барвінку малого, трава хвоца польового, трава собачої кропиви на системний артеріальний тиск експериментальних тварин. Виявлено, що найбільш виражену гіпотензивну дію мав водний настій з рослинного збору № 1, до складу якого входять квітки глodu одноматочкового, трава барвінку малого і трава хвоца польового. Після його застосування спостерігали зниження артеріального тиску в середньому на 37,5 мм рт. ст. (26,8%;  $p < 0,05$ ) з одночасним прискоренням дихальних рухів і частоти серцевих скорочень.*

### ВСТУП

Важливою проблемою сучасної клінічної медицини є лікування хворих з підвищеним артеріальним тиском. Щорічно реєструється багато хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), яка є одним із провідних факторів ризику ішемічної хвороби серця [1, 9].

Поряд з фармакотерапією застосовуються й інші методи лікування АГ, у тому числі і фітотерапія. Лікарські рослини мають деякі переваги перед синтетичними препаратами. За будовою вони ближче до організму людини. Широкий вибір лікарських рослин із подібними видами фармакологічної дії є актуальним для людей з індивідуальною непереносимістю, алергічними захворюваннями [4, 5, 8, 12].

На підставі проведеного аналізу літературних даних були відібрані 5 лікарських рослин, які мають належні властивості і досить широко розповсюджені в нашому регіоні [5, 11, 13, 14].

Метою дослідження було вивчення впливу рослинних зборів з глodom одноматочковим на системний артеріальний тиск лабораторних тварин.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були настої 6 рослинних зборів з глodom одноматочковим (табл. 1), які готували відповідно до вимог Державної Фармакопеї СРСР XI видання [2]. Вплив настоїв на системний артеріальний тиск досліджували у гострих дослідах на кішках в умовах етамінал-натрієвого

(50 мг/кг) наркозу. Для попередження зсідання крові внутрішньовенно вводили гепарин із розрахунку 1000 ОД/кг. Артеріальний тиск реєстрували у загальній сонній артерії за допомогою ртутного манометра Людвіга. Одночасно використовували капсулу Марєя для реєстрації амплітуди і частоти дихальних скорочень [3, 7]. Досліджувані настої розводили в стерильному фізіологічному розчині і вводили в стегнову вену [3]. Гіпотензивну активність досліджуваних настоїв порівнювали зі спектром фармакологічної активності рослинного гіпотензивного препарату — настою із збору № 7 (умовна назва), а також вживаних в медичній практиці папаверину гідрохлориду [10].

Експериментальні дані обробляли з використанням комп'ютерної програми «Microsoft Excel 2000» та за допомогою методів варіаційної статистики із застосуванням  $t$  коефіцієнту Ст'юдента [6].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати впливу рослинних зборів на системний артеріальний тиск представлені в табл. 2. Встановлено, що серед вивчених настоїв з рослинних зборів більшість мають помірну гіпотензивну дію. Після внутрішньовенного введення настою із збору № 1 спостерігалось зниження системного артеріального тиску на 37,5 мм рт. ст. (26,8%;  $p < 0,05$ ) з одночасним зменшенням частоти і збільшенням амплітуди дихальних рухів. Гіпотензивна дія настою із збору № 1 тривала протягом 80–90 хвилин.

Настій із збору № 2, що не містить траву хвоца польового через 5 хвилин після внутрішньовенної ін'єкції викликав у кішок зниження

О. Ю. Крутченко — асистент кафедри фармакотерапії Національного фармацевтичного університету.

Таблиця 1

**СКЛАД ЗБОРІВ, ВИГОТОВЛЕНИХ З ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ**

	Назва рослин і сировини	Номера зборів і кількість сировини із розрахунку 10 г на 100 мл настою					
		1	2	3	4	5	6
		1	Глід одноматочковий, квітки	3,0	5,0	-	5,0
2	Глід одноматочковий, плоди	-	-	-	-	-	1,5
3	Барвінок малий, трава	3,0	5,0	5,0	-	1,5	2,0
4	Хвоц польовий, трава	1.1.1.10 4,0	1.1.1.11 -	5,0	5,0	2,0	-
5	Собача кропива, трава	-	-	-	-	2,5	2,5

Таблиця 2

**ВПЛИВ НАСТОЇВ З РОСЛИННИХ ЗБОРІВ І ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИДА НА СИСТЕМНИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК**

№ № зборів, препаратів	1.2 Доза	Артеріальний тиск в мм рт. ст. після введення препаратів через ... хв							
		Початковий	5	15	30	45	60	75	90
		1	2,0 мл/кг	140,0±5,1	102,5±4,9**	105,6±6,2*	115,5±4,2*	125,0±4,4	130,0±4,6
2	2,0 мл/кг	135,0±4,3	108,5±5,3*	110,6±6,6	118,5±6,1	130,0±5,7	135,0±5,8	135,0±5,7	135,0±6,4
3	2,0 мл/кг	138,0±5,7	117,5±4,0	120,3±5,9	125,0±4,7	130,0±5,4	138,0±4,1	138,0±4,5	138,0±5,3
4	3,0 мл/кг	130,0±4,8	112,0±4,5	118,6±5,1	124,5±3,9	130,0±4,2	130,0±4,5	130,0±4,7	130,0±4,9
5	2,5 мл/кг	125,0±5,2	98,6±5,9	108,8±4,5	115,6±5,3	125,0±6,4	130,0±6,8	130,0±6,1	130,0±5,2
6	2,5 мл/кг	145,0±6,1	104,0±4,3**	110,2±5,2*	115,5±6,2	120,0±5,3	125,0±4,2	130,0±5,3	140,0±4,4
7	2,0 мл/кг	132,0±6,3	104,5±4,7*	110,6±6,1	118,5±4,8	130,0±4,3	132,0±6,5	132,0±4,8	132,0±5,7
Папаверину гідрохлорид	10 мг/кг	134,8±6,2	110,2±5,1	115,0±4,3	122,0±5,0	134,8±4,6	134,8±4,7	135,0±5,6	135,0±4,9

Примітка: «\*», «\*\*» — вірогідність результатів при  $p < 0,05$  і  $p < 0,01$ , відповідно, в порівнянні з контрольною групою.

артеріального тиску на 26,5 мм рт. ст. (19,6%;  $p < 0,05$ ), потім артеріальний тиск постійно відновлювався до вихідного значення протягом 50–60 хвилин. Істотного впливу на частоту і амплітуду дихальних екскурсій настій із збору № 2 не надавав.

Включення в збір трави хвоца польового і трави барвінку малого (збір № 3) привело до прояву помірної гіпотензивної дії. Так, через 5 хвилин після внутрішньовенного введення водного витягання із збору № 3 систолічний артеріальний тиск знизився на 20,5 мм рт. ст. (14,9%), потім він поступово відновлювався до вихідного значення протягом 50–60 хвилин.

Менш виражена і нетривала дія відзначалася після внутрішньовенного введення настою із збору № 4, що містить в своєму складі квітки глоду і траву хвоца польового. Після введення даного настою артеріальний тиск знизився на 18,0 мм

рт. ст. (13,8%) і спостерігалася зниження протягом 30–45 хвилин.

Введення до складу рослинного збору трави собачої кропиви (збір № 5) привело до посилення гіпотензивної активності. Так, після внутрішньовенного введення настою із збору № 5 артеріальний тиск знизився на 26,4 мм рт. ст. (21,1%). Гіпотензивний ефект тривав протягом 35–45 хвилин.

При заміні трави хвоца польового на плоди глоду одноматочкового (збір № 6) спостерігали посилення гіпотензивної дії на 41,0 мм рт. ст. (28,3%;  $p < 0,05$ ). Через 30 хвилин систолічний артеріальний тиск був нижчий за вихідний рівень на 29,5 мм рт. ст. (20,3%;  $p < 0,05$ ), потім артеріальний тиск відновлювався до вихідних величин протягом 90–120 хвилин.

Еталонний препарат порівняння водний настій з рослинного збору № 7 сприяв зниженню

систоличного артеріального тиску на 27,5 мм рт. ст. (20,8%;  $p < 0,05$ ). Гіпотензивний ефект спостерігали протягом 50–60 хвилин.

Папаверину гідрохлорид викликав зменшення системного артеріального тиску на 24,6 мм рт. ст. (18,2%). Гіпотензивний ефект спостерігали протягом 30–45 хвилин.

Таким чином, серед всіх досліджуваних зборів найбільш виражену гіпотензивну дію мав водний настій з рослинного збору № 1, до складу якого входять квітки глоду одноматочкового, трава барвінку малого і трава хвоща полевого. Після його внутрішньовенного введення спостерігали зниження артеріального тиску в середньому 37,5 мм рт. ст. (26,8%;  $p < 0,05$ ) з одночасним прискоренням дихальних рухів і частоти серцевих скорочень. Гіпотензивний ефект спостерігали протягом 80–90 хвилин.

### ВИСНОВКИ

1. В результаті проведених досліджень було виявлено, що гіпотензивна активність водних настоїв з рослинних зборів № 1 та 6 перевищує аналогічну активність настою з еталонного рослинного збору № 7.
2. Гіпотензивна дія настоїв із зборів № 1, 2, 5, 6 більша за дію препарату порівняння папаверину гідрохлориду.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Волков В. С./В. С. Волков, Д. Ю. Платонов//Кардиология.— 2001.— Т. 41, № 9.— С. 22–25.
2. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье/МЗ СССР.— 11-е изд., доп.— М.: Медицина, 1989. — С. 147.

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів/За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
4. Ковальов В. М., Павлій О. І., Ісакова Т. І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. — Харків: «Прапор», видавництво «НФаУ», 2000.— С. 704.
5. Кьосев П. А. Полный справочник лекарственных растений. — М.: ЭКСМО-Пресс, 2001.— 992 с.: ил.
6. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабиц П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2000.— 320 с.
7. Сернов Л. Н., Гацура В. В. Элементы экспериментальной фармакологии.— М., 2000.— 352 с.
8. Турищев С. Н. Современная фитотерапия.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.— 448 с.: ил.
9. Шкапо В. П. //Материалы науч. тр. республиканской науч. — практ. конф. «Роль первичной и вторичной профилактики основных терапевтических заболеваний в улучшении качества жизни».— Харьков.— 2001.— С. 140.
10. Патент Украины № 21624 А. Заявка № 97031133 от 13.03.97.
11. Kim S. H., Kang K. W., Kim K. W. //Life Sci. — 2000.— Vol. 67, № 2. — P. 121–131.
12. Ness J., Sherman F. T., Pan C. X. //Geriatrics.— 1999.— Vol. 54, № 10. — P. 33–38, 40, 43.
13. Rietbrock N., Hamel M., Hempel B. //Arzneimittelforschung.— 2001.— Vol. 51, № 10.— P. 793–798.
14. Ringl A. //Wien. Med. Wochenschr.— 1999.— Vol. 149, № 8–10.— P. 225.

## УДК: 615.225.2

### ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ СБОРОВ НА СИСТЕМНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

О. Ю. Крутченко

**Ключевые слова:** гипертония, боярышник однопестичный, хвощ полевой, барвинок малый.

Исследовано влияние шести растительных сборов, в состав которых входят цветки и плоды боярышника однопестичного, трава барвинка малого, трава хвоща полевого, трава пустырника пятилопастного, на системное артериальное давление экспериментальных животных. Выявлено, что наиболее выраженное гипотензивное действие имеет водный настой из растительного сбора № 1, в состав которого входят цветки боярышника однопестичного, трава барвинка малого и трава хвоща полевого. После его применения наблюдали снижение артериального давления в среднем на 37,5 мм рт. ст.

(26,8 %;  $p < 0,05$ ) с одновременным учащением дыхательных движений и сердечных сокращений

**УДК: 615.225.2**

**RESEARCH OF PLANT COLLECTIONS INFLUENCE ON BLOOD PRESSURE**

**O. Krutchenko**

**Key words:** hypertension, Crataegus monogyna, Equisetum arvense, Vinca minor

The influence of six vegetable collections on blood pressure of experimental animals was investigated. Collections consist of the grass and the fruit of Crataegus monogyna, grass of Vinca minor, grass of Equisetum arvense and grass of Leonurus quinquelobatus. It is revealed, that the water infusion of the vegetable collection № 1 has the most hypotensive activity. This collection consists of the grass of Crataegus monogyna, grass of Vinca minor and grass of Equisetum arvense. It reduced blood pressure by 37,5 mm Hg and at the same time increased frequency of respiratory movements and cardiac beats.

<i>Адреса для листування:</i> 61002 м. Харків, вул. Пушкінська 53, Кафедра фармакотерапії НФаУ	Надійшла до редакції: 05. 11. 2008 р.
--	---------------------------------------

УДК 621.039

## БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ВПЛИВУ ЕЛЕКТРОМАГ- НІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ МІЛІМЕТРОВОГО ДІАПАЗОНУ (огляд літератури)

В.Є. ДОБРОВА

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

**Ключові слова:** електромагнітне випромінювання міліметрового діапазону (ЕМВ ММД), клітини, біологічні об'єкти, біологічні параметри

*В роботі розглянуто специфічні особливості впливу електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону на біологічні об'єкти. Проведено аналіз результатів чисельних експериментів, виявлені їх недоліки, загальні закономірності та обґрунтовано необхідність реалізації подальших досліджень у цьому напрямку на базі клітинних моделей.*

### ВСТУП

Протягом останніх десятиліть велике зацікавлення вчених України, Росії та інших країн викликає вплив електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону (ЕМВ ММД) на живі організми [1, 7, 10, 11, 14]. Низька потужність потоку опромінення ЕМВ ММД дозволяє використовувати ці хвилі для вирішення широкого кола завдань [1–3], але на сьогоднішній час особливості взаємодії ЕМВ ММД з біологічними об'єктами розглянуті лише в описових ракурсах з гіпотетичними припущеннями щодо будь-яких теоретичних механізмів.

З метою обґрунтування подальшого напрямку проведення досліджень та визначення моделей біологічних експериментів, які б дозволили перевірити деякі теоретичні припущення та дали статистично-доказову основу для їх подальшого розвитку, було проведено аналіз великої кількості джерел.

### ОСНОВНА ЧАСТИНА

За для виявлення біологічного, фізичного та структурного впливу ЕМВ ММД на живі об'єкти було виконано значну кількість експериментальних робіт. В якості об'єктів дослідження використовувалися різні біологічні структури: культури мікроорганізмів, клітини рослин, нервові клітини молюсків, формені клітини крові, тощо. Складність досліджень підвищувалася через відсутність датчиків поглинання випромінювання цього діапазону, тому реакція на опромінен-

ня визначалася непрямим методом за деякими характерними біологічними параметрами: зміна ферментативної активності, швидкості росту культури, процесів метаболізму та ін.

На першому етапі було визначено, що вплив на *E. coli* ЕМВ з довжиною хвилі 6,5...6,58 мм (45,6...46,2 ГГц) протягом 2 годин при густині потоку потужності приблизно 5 мкВт/см<sup>2</sup> призводить до зміни у 2–3 рази відсотка мікроорганізмів, які виділяють білок коліцин [4]. Зміна величини коефіцієнту індукції коліцину носила резонансний характер та залежала від довжини хвилі. При опроміненні бактерій *E. coli* ЕМВ ММД частотою 136 ГГц при густині потоку потужності 7 мкВт через 4 години інгібування росту складало приблизно 600%. Було зроблено припущення про вплив ЕМВ ММД на процеси метаболізму клітин, при чому збільшення густини потоку потужності від найменшого значення до значень, які викликають суттєве нагрівання тканин (більше 0,1°C), не викликало практично ніяких змін.

З метою з'ясування біологічних механізмів та структур, відповідальних за них, було проведено дослідження поглинання клітинами *E. coli* випромінювання в діапазоні 65–75 ГГц, а також поглинання цього ЕМВ білками, РНК і ДНК [5]. Встановлено, що частоти поглинання випромінювання клітинами і клітинними компонентами співпадають. Експериментальна перевірка результатів [6] не підтвердила цих висновків та навела на думку про наявність артефактів, пов'язаних з недосконалістю техніки вимірювання і опромінювання.

Дослідження дії ЕМВ ММД на конформаційні стани геному *E. coli* і конформаційні стани

**В. Є. Доброва** — вчений секретар наукового відділу, доцент кафедри фізики Національного фармацевтичного університету, к. т. н., доцент



хроматину у тимоцитах щурів [7–9] показали, що резонансні ефекти спостерігалися при дуже низькій інтенсивності випромінювання — близько  $10^{-11}$ – $10^{-18}$  Вт/см<sup>2</sup>. Частоти, на яких спостерігалися ефекти, та виразність цих ефектів, залежала від концентрації клітин в суспензії, довжини геному, фази динаміки зростання, а також від поляризації випромінювання [9]. У цих роботах було отримано добру відтворність резонансних частот ЕМВ ММД, а також за довжиною гаплоїдного геному передбачено резонансну частоту ефекту.

Дослідження зміни швидкості росту деяких культур дріжджових грибів під впливом ЕМВ ММД показали [12–14], що існує декілька частотних діапазонів у межах 41,65...41,8 ГГц, де відбувається збільшення цього показника. Обробка результатів за допомогою методів кореляційного аналізу показала статистично значуще, частотно-залежне збільшення (більше 100 %) або зменшення (до 74 %) швидкості розмноження дріжджів в логарифмічній фазі зростання. Ефект спостерігався в області частот близько 42 ГГц, залежав від густини потоку енергії випромінювання та мав яскраво виражений резонансний характер з шириною смуг близько 8 МГц. Це дозволило авторам зробити припущення про наявність у цих клітинах власних коливань міліметрового діапазону довжини хвиль.

Експериментальна перевірка цих результатів, проведена у роботах [10, 11], не виявила статистично значущих ефектів впливу ЕМВ ММД (частоти 41,682–41,710 ГГц, крок по частоті — 2 МГц, інтенсивність потоку енергії — 0,5 і 50 мкВт/см<sup>2</sup>) ні на швидкість росту дріжджів, ні її динаміку. Автори оригінальних робіт [12–14] пояснювали відсутність ефекту тим, що залежно від фази розвитку культури може спостерігатися як стабілізуюча, так і дестабілізуюча дія випромінювання на швидкість розмноження клітин. Проте при дослідженні дії ЕМВ ММД на біологічні об'єкти потрібно враховувати можливу наявність артефактів, які необхідно виключати за допомогою більш ретельного планування експерименту.

При дослідженні дії ЕМВ ММД на біохімічну активність гнилісного анаеробного мікроорганізму *Cl. sporogenes*, було виявлено інгібування активності ферментів клітин, які розщеплюють пептидні зв'язки по тирозину, лейцину, гліцину, глутаміновій кислоті, валіну та метіоніну. В той же час випромінювання активізувало протеолітичні системи, що здійснюють гідроліз пептидного зв'язку по гістидину і аланіну [4].

При дослідженні дії ЕМВ ММД на утворення протеаз у цвілевого гриба *Aspergillus orizal* [15] визначено збільшення в 2–2,5 рази фібри-

політичної активності при опроміненні довжиною хвилі (6,4 мм), причому при опроміненні довжиною хвилі 6,5 мм напрямок ефекту мінявся на протилежний. Зміна показників стану біологічного об'єкту *Aspergillus awamory* [16], які характеризують різні параметри активності, у протилежних напрямках під дією ЕМВ ММД демонструє можливість створення багатовекторного впливу на біологічну систему.

Вплив ЕМВ ММД у межах хвилі довжиною  $\lambda=7,1$  мм при густині потоку потужності 10 мВт/см<sup>2</sup> протягом 1 год. на поверхню шкіри мишей сприяв зниженню токсичного впливу рентгенівського випромінювання на кістково-мозкове кровотворення [17]. Залежність зміни числа кариоцитів мишей від довжини хвилі ЕМВ показує можливість вибору декількох піддіапазонів частот, попереднє опромінення в яких забезпечує відновлення до 90 % клітин. Аналіз результатів експериментів дозволив зробити висновок: зміна біологічного параметру відбувається лише після впливу ЕМВ ММД вузького діапазону частот (резонансний біологічний ефект), але ці діапазони резонансних частот чергуються з такими, де не відбувається ніяких суттєвих змін показника. Таких діапазонів досить багато, що сприяє використанню апаратури як вузької направленості дії, так і не заперечує можливість отримання біологічного ефекту при опроміненні ЕМВ ММД широкого діапазону частот, наприклад шумовими сигналами.

Зміна біологічного параметру під впливом опромінення ЕМВ ММД не пов'язана з безпосереднім попаданням енергії коливань на поверхню системи (органу), яка відповідає за зміну показника. Відстань від місця падіння опромінення до цих систем може перевищувати у сотні разів ту відстань, де густина потоку потужності зменшується на порядок через втрати у тканинах.

Дуже зручними модельними системами для вивчення біологічних ефектів ЕМВ ММД є ізолювані клітини та одноклітинні організми, оскільки вони зберігають фізіологічні функції, легко доступні для різних біохімічних маніпуляцій, допускають можливість достатньо точного виміру та сильно спрощують аналіз. Біологічні мембрани, завдяки наявності в них спеціалізованих білків-рецепторів, здібності регулювати енергетичні і біохімічні процеси у клітині та обмежувати водний простір всередині і зовні клітин, є універсальним індикатором змін у функціонуванні клітин. Експериментальні дані дії ЕМВ ММД безпосередньо на мембрани включають дослідження збудливих клітин, незбудливих клітин модельних систем — ліпосом і бішарових ліпідних мембран [18, 19].

### ВИСНОВКИ

Результати експериментальних робіт демонструють високу чутливість біологічних об'єктів до ЕМВ ММД низької інтенсивності. Зміна густини потоку потужності не впливає на реакцію біологічних об'єктів на ЕМВ ММД. Мінімальна потужність потоку ЕМВ ММД, яка потрібна для створення значного біологічного ефекту, складає 1–10 мВт, що є значно меншим у порівнянні з тепловою потужністю, яку біологічний об'єкт віддає у оточуючий простір (в  $10^3$ – $10^4$  разів). Опромінення ЕМВ ММД однієї резонансної частоти по-різному впливає на різні біологічні параметри. Характер зміни цих показників може суттєво відрізнитися, що обґрунтовує можливість різночастотного впливу на біологічний об'єкт, а також не заперечує можливість дослідження та використання шумових сигналів ЕМВ ММД. При опромінюванні клітин спостерігаються як функціональні, так і структурні зміни на мембранах, які можуть впливати на ефекти сприйняття та подальшої дії ЕМВ ММД на рівні всієї клітини. Проте питання про конкретні біологічні та фізико-хімічні механізми рецепції випромінювання ММД на мембрані та їх передача до внутрішньоклітинних структур потребує детального, ретельно спланованого дослідження з проведенням різностороннього аналізу.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бецкий О. В. Миллиметровые волны и живые системы/Бецкий О. В., Кислов В. В., Лебедева И. Н. — М.: Сайнс-Пресс, 2004. — 168 с.
2. Шевелева Е. Н. Эффекты локального воздействия излучения миллиметрового диапазона на покровные биологические ткани/Е. Н. Шевелева, А. В. Козарь, А. Ф. Королев, Ю. Г. Яременко//Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. — 2007. — № 12. — С. 54–58.
3. Изучение функциональной активности Т- и В- лимфоцитов у больных с *H. Pylori* — ассоциированной гастродуоденальной патологией в динамике заболеваний на фоне КВЧ-терапии/А. А. Бокарев, Е. И. Ефимов, Е. А. Аистова, [и др.]//Вестник Нижегородского университета им. Лобачевского. Сер. Биология. — 2003. — № 1 (16). — С. 172–175.
4. Виленская Р. Л. Охарактеризован воздействию миллиметрового излучения на синтез колицина/Р. Л. Виленская, Э. А. Гельвич, М. Б. Голант, А. З. Смоленская//Научные доклады высшей школы. Биологические науки. — 1979. — № 7. — С. 59.
5. Webb S. J., Booth A. D. Absorption of microwaves by microorganisms//Nature. — 1969. — Vol. 22. — P. 1199–1200.
6. Gandhi O. P. Some basic properties of biological tissues for potential biomedical applications of millimeter waves//J Microwave Power. — 1983. — Vol. 18. — P. 295–304.
7. Belyaev I. Ya., Alipov Ye. D., Shcheglov V. S., Polunin V. A., Aizenberg O. A. Cooperative response of *Escherichia coli* cells to the resonance effect of millimeter waves at super low intensity//Electro — and Magnetobiology. — 1994. — Vol. 13. — P. 53–66.
8. Belyaev I. Ya., Kravchenko V. G. Resonance effect of low-intensity millimeter waves on the chromatin conformational state of rat thymocytes//Z. Naturforsch. — 1994. — Vol. 49 c. — P. 352–358.
9. Belyaev I. Ya., Shcheglov V. S., Alipov Ye. D. Existence of selection rules on helicity during discrete transitions of the genome conformational state of *E. coli* cells exposed to low-level millimetre radiation//Bioelectrochem. Bioenergetics. — 1992. — Vol. 27. — P. 405–411.
10. Furia L., Hill D. W., Gandhi O. P. Effect of millimeter-wave irradiation on growth of *Saccharomyces cerevisiae*//IEEE Trans. Biomed. Eng. — 1986. — Vol. BME — 33. — № 11. — P. 993–999.
11. Gos P., Eicher B., Kohli J., Heyer W. — D. Extremely high frequency electromagnetic fields at low power density do not affect the division of exponential phase *Saccharomyces cerevisiae* cells//Bioelectromagnetics. — 1997. — Vol. 18. — P. 142–155.
12. Grundler W. Frequency-dependent biological effects of low intensity microwaves//In: Chiabrera A., Nicolini C., Schwan H. P. (eds.) Interactions between electromagnetic fields and cells. — Plenum Publishing Corporation, 1985. — P. 459–481.
13. Grundler W., Jentzsch U., Keilmann F., Putterlik V. Resonant cellular effects of low intensity microwaves//In: Frohlich H. (ed.) Biological coherence and response to external stimuli. — Springer, Berlin Heidelberg New York, 1988. — P. 65–85.
14. Grundler W., Kaiser F. Experimental evidence for coherent excitations correlated with cell growth//Nanobiology. — 1992. — Vol. 1. — P. 163–176.
15. Егоров Н. С., Голант М. Б., Ландау Н. С. //Тез. докл. IV Всесоюз. семинара «Изучение механизмов нетеплового воздействия миллиметрового излучения на биологические объекты и биологически активные соединения». — ИРЭ АН СССР, 1981. — С. 13.

16. Возможность регулирования жизнедеятельности микроорганизмов при воздействии на них электромагнитных колебаний миллиметрового диапазона/М. Б. Голант, А. К. Брюхова, Е. А. Двдцатова и др.//Эффекты нетеплового воздействия миллиметрового излучения на биологические объекты. — М.: ИРЭ АН СССР, 1983. — С. 115–122.
17. Резонансный характер воздействий радиоволн миллиметрового диапазона на биологические системы/Л. А. Севастьянова, А. Г. Бородкина, Э. С. Зубенкова и др.//Эффекты нетеплового воздействия миллиметрового излучения на биологические объекты. — М.: ИРЭ АН СССР, 1983.— С. 34–47.
18. Девятков Н. Д., Бецкий О. В., Ильина С. А., Путвинский А. В. Влияние миллиметрового излучения низкой интенсивности на ионную проницаемость мембран эритроцитов//Эффекты нетеплового воздействия миллиметрового излучения на биологические объекты — М.: ИРЭ АН СССР, 1983. — С. 78–96.
19. Cleary S.F., Garber F., Liu L.M. Effects of X-band microwave exposure on rabbit erythrocytes//Bioelectromagnetics. — 1982. — Vol. 3. — P. 453–466.

### УДК 621.039

#### БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА

В. Е. Доброва

**Ключевые слова:** электромагнитное излучение миллиметрового диапазона (ЕМВ ММД), клетки, биологические объекты, биологические параметры

В работе рассмотрены специфические особенности влияния электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на биологические объекты. Проведен анализ результатов многочисленных экспериментов, определены их недостатки, общие закономерности обоснована необходимость реализации дальнейших исследований в этом направлении на основе клеточных моделей.

### UDK 621.039

#### BIOLOGICAL EFFECTS OF INFLUENCE OF ELECTROMAGNETIC RADIANCE OF THE MILLIMETRIC RANGE

V. E. Dobrova

**Key words:** electromagnetic radiance of a millimeter range (EMB MMD), cells, biological objects, biological factors

In this work some specific features of influence of electromagnetic radiance of a millimeter range on biological objects are considered. It carries out the analysis of results of numerous experiments, their lacks; the general laws are defined and the necessity of realization of the further researches for this direction on the basis of cellular models is proved.

Адреса для листування:  
61168 м. Харків, вул. Пушкінська, 53,  
Науковий відділ НФаУ  
Тел. 8 (057)706–30–71

Надійшла до редакції: 03.11.2008 р.

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

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10–11 сторінок), присвячені експериментальній фармакології, фірмацевтичній біохімії, фармакогнозії, фітохімії рослин та БАР. Перевага в опублікуванні надається статтям з економіки, менеджменту, управлінню якістю в фармацевті.
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, назви статті (жирним шрифтом, рівняти по лівому краю), ініціалів та прізвищ всіх авторів (рівняти по лівому краю), назви організації (курсив, рівняти по лівому краю), у яких виконана робота (якщо авторів декілька, відомості про кожного подаються окремими рядками), анотації на укр. мові (по центру: АНОТАЦІЯ; з абзацу: текст анотації; з абзацу: Ключові слова: перелік ключових слів (понять) у кількості 3–8). Далі з абзацу (через пустий рядок) текст статті.
3. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті й виділяти обов'язкові елементи:
  - 3.1. Постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними питаннями;
  - 3.2. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
  - 3.3. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячена стаття;
  - 3.4. Формулювання цілей (завдання) статті;
  - 3.5. Виклад основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів;
  - 3.6. Висновки з даного дослідження та перспективи подальших розвідок у даному напрямку.
  - 3.7. Перелік використаних джерел інформації, розташованої за алфавітом (спочатку — роботи вітчизняних авторів, потім — зарубіжних). Цитовані джерела позначаються у тексті цифрами (у квадратних дужках). Джерел інформації не менш п'яти. За останніми вимогами ВАК.
4. Стаття супроводжується трьома анотаціями українською (на початку статті), російською та англійською (після статті, в кінці статті). Анотації повинні містити: індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів, ключові слова. Оформлення анотацій:

УДК  
НАЗВАНІЕ СТАТЬИ  
Инициалы и фамилия авторов  
АНОТАЦИЯ  
Текст (с абзаца)  
Ключевые слова

UDC  
DIRECTIONS OF THE  
L. P. Dorokhova  
RESUME  
The view the constant  
Keywords

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. Кожний рисунок, діаграма, таблиця подається 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 зворотній стороні кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.
9. Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.
10. Усі матеріали подаються до редакції у двох екземплярах. Один екземпляр друкується так, як повинне бути розташування всього графічного й текстового матеріалу. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами й оформляється окремо: текст, рисунки, діаграми, схеми.
11. Стаття супроводжується експертним висновком, рецензією та направленням від організації (для авторів НФаУ — це розпорядження «До друку» з підписом відповідальної особи НФаУ).
12. 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.
13. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.
14. Статті, відслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.
15. До друкованого варіанту статті (2 екз.) додається електронна копія на дискеті (або може бути надана на іншому виді електронного носія) у форматі MS Word.
16. Статті приймаються відповідальним секретарем журналу Загайко А. Л. (к. т. 8 (057) 706-30-99, E-mail: azagayko@mail.ru).

# ЗМІСТ

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

<b>Вивчення місцевоанестезуючої та місцевопоздражуючої дії нової комбінованої мазі з амікацином для лікування ран</b>	
Я. О. Бутко .....	4
<b>Дослідження гострої токсичності та діуретичної активності 7,8-ди- та 1,7,8-тризаміщених 3-метилксантину</b>	
В. І. Корнієнко, Б. А. Самура.....	7
<b>Порівняльне дослідження експериментальної гастропротекції препаратами різних груп</b>	
Алі Хуссейн Дарвіш, Т. О. Куценко, А. Ю. Позднякова, Я. О. Бутко .....	11
<b>Експериментальне вивчення антиоксидантної дозозалежної ефективності нового комбінованого препарату з групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів</b>	
Г. О. Сирова .....	15
<b>Дослідження гепатопротекторної активності серед гомеопатичних потенцій гомеопатичної матричної настоянки з чорнокореня лікарського (<i>synoglossum officinale</i> L.)</b>	
С. А. Любимий, В. Є. Літаров.....	19
<b>Вплив екстракту з листя артишоку польового на перебіг гострої плацентарної дисфункції у щурів</b>	
І. М. Риженко, Н. Я. Павленко, О. С. Зайченко. ....	22
<b>Психотропні властивості протидіабетичного засобу діакамф при хронічній алкогольній інтоксикації у мишей</b>	
О. А. Єсева, О. В. Шатілов, С. Ю. Штриголь, С. І. Мерзлікін. ....	25

## **ФАРМАКОГНОЗІЯ**

### **Дослідження складу токоферолів та жирних кислот кори, листя, квіток бузку звичайного**

В. С. Кисличенко, В. В. Король, А. І. Попик ..... 31

## **БІОХІМІЯ**

### **Дослідження впливу рослинних зборів на системний артеріальний тиск**

О. Ю. Крутченко ..... 36

### **Біологічні ефекти впливу електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону (огляд літератури)**

В.Є. Доброва ..... 40

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENS

Изучение местноанестезирующего и местнораздражающего действия новой комбинированной мази с амикацином для лечения ран  
*Я.А.Бутко*.....4

Исследование острой токсичности и диуретической активности 7,8-ди- и 1,7,8 – тризамещенных 3-метилксантина  
*В.И.Корниенко, Б.А.Самура*.....7

Сравнительное исследование экспериментальной гастропротекции препаратами разных групп  
*Али Хуссейн Дарвиш, Т.А.Куценко, А.Ю.Позднякова, Я.А.Бутко*.....11

Исследование гепатопротекторной активности гомеопатических потенциалов гомеопатической матричной настойки чернокорня лекарственного *cynoglossum officinale* l.  
*А.О.Сырова*.....15

Исследование гепатопротекторной активности гомеопатических потенциалов гомеопатической матричной настойки чернокорня лекарственного *cynoglossum officinale* l.  
*Любимий С.А., Литаров В.Є*.....19

Влияние экстракта из листьев артишока полевого на течение острой плацентарной недостаточности у крыс  
*И.М.Рыженко, Н.Я.Павленко, О.С.Зайченко*.....22

Психотропные свойства противодиабетического средства диакамф при хронической алкогольной интоксикации у мышей  
*О.А.Есева, А.В.Шатилов, С.Ю.Штрыголь, С.И.Мерзликин* .....25

Исследование состава токоферолов и жирных кислот коры, листьев, цветков сирени обыкновенной  
*В.С.Кисличенко, В.В.Король, А.И.Попик*.....31

Исследование влияния растительных сборов на системное артериальное давление  
*О.Ю.Крутченко*.....36

Биологические эффекты влияния электромагнитного излучения миллиметрового диапазона  
*В.Е.Доброва*.....40

The investigation of topical anesthesia and topical irritation action of new complex ointment with ampicillin for treating wounds  
*Y.A. Butko*.....4

Study of acute toxicity and diuretic activity of 7,8- di- 1,7,8- substituted- 3-methylxanthine  
*V.I. Kornienko, B.A. Samura*.....7

The comparative investigation of experimental gastroprotection of various medicines  
*Darwish Ali Khuseyn, T.A. Kutsenko, A Yu. Pozdnyakova, Ya. A. Butko*.....11

The experimental research of antyoxidant dose-depended efficacy of new nonsteroid antiinflammatory combined preparation  
*G.O. Sirova*.....15

Research of hepatoprotectory activity of homoeopathic potencies of *cynoglossum officinale* homoeopathic matrix tincture  
*Lubimiy S.A., Litarov V.E*.....19

The effect of extract of artishoke leaves on acute placental insufficiency in rats  
*I.M. Ryzhenko, N Ya. Pavlenko, O.S. Zajchenko*.....22

The psychotropic activity of an antidiabetic medicine diacamp in mice with sustained alcoholization  
*O. A. Eseva, O.V. Shatilov, S. Yu. Shtrygol, S.I. Merzlikin*.....25

Study of tocoferol and fatty acid composition bark, leaves, flower of *syringa vulgaris*  
*V.S. Kislichenko, V.V. Korol, A. I. Popik*.....31

Research of plant collections influence on blood pressure  
*O. Krutchenko*.....36

Biological effects of influence of electromagnetic radiance of the millimetric range  
*V.E. Dobrova*.....40

Адреса для листування: 61166, м. Харків, пр. Леніна, 40, а/с 4163,  
ПП «Фармітек».  
Тел./факс. 8(057)717-89-00.  
e-mail: provisor\_editor@ukr.net,  
chief\_editor@megapolis.kharkov.ua

Літературний редактор: О.П. Назаренко  
Комп'ютерна верстка: Д.В. Козлов

Підписано до друку 27.10.2008 р. Формат 60x84 1/8  
Папір офсетний. Друк офсетний.  
Друкарня \_\_\_\_\_  
Умовн. Друк. Арк. 9,3. Обліков-вид. арк. 10,76  
Тираж 1500 прим.