

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ  
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**Підсумкова LXII науково-практична конференція**

**«ЗДОБУТКИ КЛІНІЧНОЇ ТА  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ»,**

*присвячена 165-річчю від дня народження  
Івана Яковича Горбачевського*

*13 червня 2019 року*

Тернопіль  
ТНМУ  
«Укрмедкнига»  
2019

УДК 61(063)  
3-46

**Відповідальний за випуск:** проф. І. М. Кліщ.

**Здобутки клінічної та експериментальної медицини**, присвячена 165-річчю від 3-46 дня народження Івана Яковича горбачевського : матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф. (Тернопіль, 13 черв. 2019 р.) / Терноп. нац. мед. ун-т імені І. Я. Горбачевського. – Тернопіль : ТНМУ, 2019. – 115 с.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за точність наведених фактів, цитат, даних, відповідної галузевої термінології, власних імен та інших відомостей.

Матеріали надруковано в авторській редакції.

виту міокардіальної дисфункції при ДКМП ключову роль відіграють фактори, що здатні ініціювати та підтримувати запальний процес на мінімальному рівні протягом тривалого часу.

**Метою дослідження є:** дослідити закономірності змін концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові щурів з експериментальною дилатаційною кардіоміопатією.

**Матеріал і методи дослідження.** Експерименти проведено на 19 нелінійних білих статевозрілих щурах самцях масою 0,15-0,20 кг, яких утримували на стандартному раціоні віварію. ДКМП моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення тваринам доксорубіцину („Доксорубіцин-Віста”, виробник „Актавіс Італія С.п.А.”) у кардіотоксичній дозі 5,0 мг/кг маси тіла тварини один раз на 7 днів упродовж чотирьох тижнів. Виведення тварин з експерименту здійснювали шляхом кровопускання під загальною анестезією за допомогою внутрішньоперитонеального введення тіопенталу натрію (50 мг/кг).

Цитокіновий профіль у сироватці крові визначали за концентрацією прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), інтерлейкіну-6 (IL-6), фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів „ELISA Kit for Rat Uscn, Life Science Inc” відповідно до інструкцій фірми-виробника на аналізаторі STAT-FAX, на 28-му добу експерименту. Статистична обробка результатів виконана в програмному пакеті Statsoft STATISTICA з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих даних.

**Результати.** Встановлено, що у тварин з модельованою ДКМП на 28-му добу експерименту вірогідно зростала концентрація прозапальних цитокінів у сироватці крові (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ). Так, концентрація IL-6 у сироватці крові тварин контрольної групи складала 8,76 $\pm$ 0,5 пг/мл, у щурів з ДКМП на 28-му добу експерименту вона виявилася вищою на 13,92 % ( $p < 0,05$ ) і становила 9,98 $\pm$ 0,17 пг/мл. Даний цитокін цікавий тим, що володіє одночасно про- і протизапальними ефектами, доведена його роль в ініціації проліферативних процесів в міокарді. Рівень IL-1 $\beta$  у сироватці крові тварин контрольної групи становив 1,25 $\pm$ 0,32 пг/мл, у щурів з ДКМП на 28-му добу експерименту він зріс на 68,79 % ( $p < 0,05$ ) і становив 2,11 $\pm$ 0,23 пг/мл. Даний цитокін є ініціатором запалення і фактором, що підтримує запальний процес в міокарді. Аналогічна тенденція спостерігалася і щодо динаміки концентрації TNF- $\alpha$  у сироватці крові щурів з ДКМП на 28-му добу експерименту: вона збільшилася на 68,99 % ( $p < 0,002$ ), порівняно із контрольною величиною (1,29 $\pm$ 0,15 пг/мл), і становила 2,18 $\pm$ 0,17 пг/мл. Відомо, що експресія TNF- $\alpha$  ініціює каскад клітинних реакцій, що в результаті зумовлює продукцію інших цитокінів, необхідних для підтримання запального процесу. TNF- $\alpha$  проявляє здатність активувати тканинні і імунні клітини, індукуючи експресію IL-1, IL-6, IL-8. TNF- $\alpha$  може впливати на проліферацію, диференціацію і функціональну активність клітин-мішеней, індукувати апоптоз і ремоделювання міокарда. Відомо, що прозапальні цитокіни IL-1 та IL-6, а також фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) не експресовані в нормальному серці, але у відповідь на пошкодження міокарда активується їх продукція. IL-6 та TNF- $\alpha$  можуть безпосередньо ослабляти міокард, сприяючи нагромадженню колагену та ініціюючи розвиток фіброзних змін. Існують переконливі докази позитивної кореляції підвищення продукції IL-1 $\beta$  з ініціацією апоптозу кардіоміоцитів і розвитком запалення.

**Висновок.** При експериментальній ДКМП спостерігається надлишкова експресія прозапальних цитокінів, що сприяє активації апоптозу, колагеноутворення, формуванню міокардіальної дисфункції та ремоделюванню серця.

УДК 615.356:615.07:543.544.5.068.7:616.8:615.453.2

**Рудакова О.В.\*, Губарь С.М., Крюкова А.І., Смєлова Н.М., Безчаснюк О.М.**

## **ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ТІОКТОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ СТАНДАРТИЗАЦІЯ В ОРИГІНАЛЬНОМУ ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ АНТИАЛКОГОЛЬНОЇ ДІЇ**

*Національний фармацевтичний університет*

*\*Коледж Національного фармацевтичного університету*

Алкогольна полінейропатія (АПНП) виявляється у людей будь-якого віку і статі, які зловживають алкоголем (з невеликою перевагою у жінок), ймовірність виникнення якої не залежить від раси і національності. Частота появи АПНП досягає 12,5-29,6 % у хворих на алкоголізм, у той же час її латентні форми виявляються у 97-100 % хворих, що зловживають алкоголем.

Для медикаментозного лікування АПНП застосовують симптоматичну (антиконвульсанти, антидепресанти), патогенетичну ( $\alpha$ -ліпоева або тіоктова кислота, комплекс вітамінів групи В) або комбіновану терапію. Досить часто є необхідною саме комбінована терапія із використанням препаратів, що поєднують різні механізми дії і, за можливостю, характеризуються мінімальним виявленням побічних ефектів. В результаті поєднання засобів симптоматичної і патогенетичної терапії підвищується ефективність лікування і покращується клінічний стан пацієнтів, що страждають на АПНП.

Основним елементом патогенетичної терапії АПНП вважається застосування антиоксидантів, в тому числі одного найбільш активного з них – тіоктової кислоти (ТК).

Основною метою досліджень є обґрунтування вибору ТК як діючої речовини на стадії фармацевтичної розробки оригінального лікарського засобу (ЛЗ) антиалкогольної дії, а також розробка методик ідентифікації та кількісного визначення ТК в даній лікарській формі.

Об'єктом дослідження в даній роботі був комбінований оригінальний ЛЗ (за кодом АТС: N07B B – засоби, що застосовуються при алкогольній залежності) в формі порошку шипучого для приготування орального розчину, який розроблений на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів Національного фармацевтичного університету.

На підставі проведених раніше досліджень щодо сумісності компонентів ЛЗ пропонуються наступні діючі та допоміжні речовини, які можливо поєднати у одиниці дозованої форми ЛЗ, у вигляді порошку: глутамінову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту, аскорбінову кислоту, ТК, сорбіт та лимонну кислоту безводну. Інші компоненти, які можливо поєднати у другій одиниці дозованої форми ЛЗ, у вигляді порошку: гліцин, сорбіт та натрію гідрокарбонат.

За своєю хімічною природою ТК (6,8-дитіооктанова кислота) є вітаміноподібною речовиною, біологічна роль якої зумовлена її участю в окислювальному декарбоксилюванні піровиноградної кислоти і  $\alpha$ -кетокислот. ТК є коферментом мітохондріальних мультіферментних комплексів і відіграє важливу роль в енергетичному балансі організму. Наявність тіолових (сульфгідрильних) груп в молекулі ТК зумовлює її властивості як антиоксиданту, оскільки не лише зменшуються прояви оксидантного стресу, але збільшується вміст нейротрофічних факторів у нерві, в тому числі фактору росту нерва, нормалізується аксональний транспорт і відновлюється мембрана нервової клітини. Антиоксидантний ефект ТК сприяє більш ефективній репарації молекул ДНК після їх пошкодження в результаті окислювального стресу.

Як ендогенний антиоксидант ТК бере участь у регулюванні ліпідного та вуглеводного обміну, виявляє ліпотропний ефект, впливає на обмін холестерину, покращує функцію печінки, має дезінтоксикаційну дію. Вплив на вуглеводний обмін виражається за рахунок зниження концентрації глюкози в крові і збільшення глікогену в печінці. В цілому препарати ТК покращують трофіку нейронів. Доведено пряму детоксикаційну дію ТК при нейротоксичності, що зумовлена етанолом, *in vivo*. Також ТК позитивно впливає на сенсорні і моторні симптоми поліневропатії, виявляє помірний аналгетичний ефект.

ТК відноситься до речовин з високою розчинністю, тобто до 1/3 класу, згідно з біофармацевтичною класифікаційною системою, що підтверджується її розчинністю і ступенем проникності.

Враховуючи хімічну структуру ТК, її ідентифікацію та кількісне визначення в даній лікарській формі запропоновано проводити за хімічною реакцією на дисульфідну групу, а також з використанням методу вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Реакцію ідентифікації дисульфідної групи в ТК проводили шляхом додавання до розчину препарату 0,5 М розчину натрію гідроксиду, цинку порошку, нагрівання і подальшого додавання кислоти хлористоводневої розведеної, розчину калію фериціаніду, розчину заліза (III) хлориду. В результаті реакції спостерігали появу синього забарвлення, що підтверджує наявність в препараті ТК.

Ідентифікацію ТК методом ВЕРХ проводили одночасно з її кількісним визначенням. На хроматограмі випробовуваного розчину препарату, отриманій в розділі «Кількісне визначення», час утримування піку ТК співпадає з часом утримування ТК на хроматограмі розчину порівняння. Хроматографування проводили в наступних умовах: колонка Hydrosphere C18 (УМС) розміром 150 x 4,6 мм, з розміром зерен 3 мкм; рухома фаза: 0,02 % розчин трифтороцтової кислоти – ацетонітрил (50:50), дегазована будь-яким зручним способом; режим елюювання – ізократичний; довжина хвилі – 215 нм; швидкість потоку – 1 мл/хв; температура термостата колонки – 35 °С. Об'єм інжекції – 20 мкл. Час хроматографування – 10 хвилин.

В умовах розробленої і валідованої методики час утримування піку ТК становить близько 3,5 хв. Ефективність хроматографічної колонки за піком ТК – 3500 теоретичних тарілок, симетрія піку – 1,2.

На підставі проведених досліджень на етапі фармацевтичної розробки оригінального ЛЗ антиалкогольного дії для профілактики та терапії АПНП була обрана тіоктова кислота. Проведена її стандартизація за хімічною реакцією ідентифікації та розроблена методика якісного та кількісного визначення методом ВЕРХ.

<i>Небесна З.М., Крамар С.Б., Огінська Н.В.</i> МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НЕЙРОЦИТІВ КОРИ МОЗОЧКА БІЛИХ ЩУРІВ У СТАДІЇ ШОКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТЕРМІЧНІЙ ТРАВМІ.....	93
<i>Небесна З.М., Кульбіцька В.В., Штурма О.Я.</i> УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ В СТАДІЇ ШОКУ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ .....	94
<i>Потіха Н.Я., Потіха Я.О., Лебедева Т.А.</i> РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ .....	95
<i>Рудакова О.В.*, Губарь С.М., Крюкова А.І., Смелова Н.М., Безчаснюк О.М.</i> ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ТІОКТОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ СТАНДАРТИЗАЦІЯ В ОРИГІНАЛЬНОМУ ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ АНТИАЛКОГОЛЬНОЇ ДІЇ.....	96
<i>Самогальська О.Є., Марків І.М., Тюріна В.Ф., Мандзій З.П., Лобанець Н.В.</i> АНАЛІЗ ФОРМУЛЯРНОГО АСОРТИМЕНТУ АНТИБІОТИКІВ ДЛЯ СТАЦІОНАРНОГО ЛІКУВАННЯ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ.....	98
<i>Сельський П.Р., Вересюк Т.О., Телев'як А.Т.</i> ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ ЗАДНІХ КІНЦІВОК ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРІЙ ІШЕМІЇ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ).....	99
<i>Слабий О.Б., Татарчук Л.В., Гнатюк М.С.</i> ІНФОРМАТИВНІСТЬ МАКРО-І МІКРОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЛЕГЕНЕВОГО СЕРЦЯ.....	100
<i>Шевчук О.О.</i> ЗМІНИ У КІСТКОВОМУ МОЗКУ ТА ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ У ЩУРІВ З ПЕРЕВИВНОЮ КАРЦИНОМОЮ ГЕРЕНА НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛФАЛАНУ, ПРЕПАРАТІВ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРУ ТА ЕНТЕРОСОРБЦІЇ.....	101
<i>Щерба В.В., Корда М.М.</i> ЗМІНИ СПІВВІДНОШЕННЯ ЦИТОКІНІВ З ПРОЗАПАЛЬНОЮ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ У ЩУРІВ З ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНІ ГІПЕР- ТА ГІПВОТИРЕОЗУ .....	101
<b>«ІННОВАЦІЇ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ, ОГЛЯДОВІ ТА АНАЛІТИЧНІ РОБОТИ»</b>	
<i>Зербіно Д.Д., Волос Л.І., Іващенко В.А.</i> ПРОФЕСОР ВІТОЛЬД НОВІЦЬКИЙ – ВИДАТНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПАТОЛОГ ПЕРШОЇ ПОЛОВИНИ ХХ СТОЛІТТЯ, КЕРІВНИК КАФЕДРИ ПАТОЛОГІЧНОЇ АНАТОМІЇ (1919-1941) МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ ЛЬВІВСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ ЯНА КАЗИМИЖА (ДО 140-ЛІТТЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ).....	103
<i>Мазур П.Є., Стаднюк Л.Л.</i> СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ МОВЛЕННЄВОЇ ВЗАЄМОДІЇ СТУДЕНТА ТА ВИКЛАДАЧА В НАВЧАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ.....	104
<i>Галіяш Н.Б., Павлишин Г.А., Никитюк С.О., Слива В.В.</i> ПРОБЛЕМА ДІАГНОСТИКИ ГОСТРОГО БРОНХІОЛІТУ У ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ ОБЛАСТІ.....	105
<i>Люта О.О.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ ДЕПРЕСИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ В ГОСТРИЙ ПЕРІОД ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ .....	105
<i>Господарський А.Я., Цвях А.І., Дейкало І.М.</i> ДИСБАЛАНС ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПРИ СКЕЛЕТНО-АБДОМІНАЛЬНІЙ ТРАВМІ .....	106