

## МОДЕЛІ ТА МЕТОДИ ДОКЛІНІЧНОГО ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Жадько Ю. В.

Науковий керівник: Штриголь С. Ю.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

yulyamodest@gmail.com

**Актуальність.** Захворювання печінки поширені в усьому світі незалежно від віку, статі, регіону чи раси пацієнтів, рівень захворюваності щороку зростає. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), хвороби печінки є причиною приблизно 2 мільйони смертей на рік у світі. Це зумовлює потребу сучасної медицини у гепатопротекторах (ГП). Вони використовуються для комплексної патогенетичної терапії гострих і хронічних гепатитів та жирового гепатозу токсичної, алкогольної і лікарської етіології. Їх фармакологічна дія обумовлена антиоксидантним ефектом, інгібуванням фосфоліполізу, поліпшенням матриксної і бар'єрної функцій цитолізи, мембран мітохондрій, ендоплазматичного ретикулулу, лізосом та іншими механізмами. Для доклінічного дослідження ГП необхідні адекватні експериментальні моделі.

**Мета роботи.** Охарактеризувати, уніфікувати моделі та методи доклінічного вивчення речовин з гепатопротективною активністю (ГПА) для створення нових ефективних і безпечних лікарських засобів (ЛЗ), здатних нормалізувати різноманітні функції печінки і метаболізм при її патології.

**Матеріали та методи.** Використано методи узагальнення та порівняння даних вітчизняної та зарубіжної наукової літератури і матеріалів ВООЗ.

**Отримані результати.** Доклінічна оцінка ГП включає такі 3 етапи: первинний відбір сполук; розширене вивчення специфічної ГПА і дослідження механізму дії відібраних на першому етапі речовин; оцінка токсичності.

На скринінговому етапі виконуються тести на щурах або мишах на моделі гострого токсичного гепатиту. Також можуть використовуватися ізольовані гепатоцити, пошкоджені гепатотоксинами. Препарати порівняння вибирають залежно від хімічної будови, походження і механізму дії досліджуваного ЛЗ. Так, рослинні ГП порівнюють із силібініном або катергеном; стимулятори метаболічних процесів — з адеметіоніном; препарати фосфоліпідів — з есенціалє. Дію потенційних ГП за кожним тестом оцінюють у 3-5 дозах.

В експериментах на ізольованих гепатоцитах, які пошкоджені додаванням до культурального середовища тетрахлорметану (2–4 ммоль) або D-галактозаміну (1,85–3 ммоль), оцінюють життєздатність клітин за тестами поглинання трипанового синього, виходу аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) і лактатдегідрогенази у середовище інкубації.

В експериментах на щурах і мишах для пошкодження печінки найчастіше використовують скринінгову модель ураження тетрахлорметаном, який викликає гостру жирову дистрофію печінки. Отруту вводять у вигляді 50% олійного розчину: мишам 0,1 мл/10 г, щурам — 1 мл/100 г маси тіла внутрішньошлунково (в/ш). Досліджувані речовини і препарати порівняння (оптимальні дози: силібінін 100-500 мг/кг, катерген 100-500 мг/кг, адеметіонін 20-25 мг/кг, есенціалє 60-80 мг/кг) вводять також в/ш за 1 год до і через 2 години після введення отрути. Вивчення біохімічних та функціональних показників стану печінки проводять через 18–24 год після останнього введення тетрахлорметану. Визначають такі показники: ЛД<sub>50</sub>, відсоток виживання тварин, активність у сироватці крові АлАТ, рівень ТБК-реактивності у гомогенатах печінки, який є маркером пер оксидного окиснення ліпідів.

На етапі розширеного вивчення ГПА використовують найбільш активні речовини, які були виявлені під час скринінгу. Їх ефективність визначають на різних експериментальних моделях за критеріями, які характеризують морфологічний і функціональний стан печінки, а також біохімічні показники крові та печінки.

Моделі гострого ураження печінки включають класичну тетрахлорметанову, яка використовується найчастіше, а також D-галактозамінову, яка за більшістю параметрів наближена до гострого вірусного гепатиту людини. D-галактозамін вводять у дозі 100 мг/100 г маси тіла щура одноразово внутрішньоочеревино. Препарати порівняння і досліджувані ГП вводять з профілактичною метою за 1 год до, а з лікувальною — через 2 год після введення отрути. Дослідження показників проводять через 24 год після введення D-галактозаміну.

Модель алкогольного гепатиту викликає підгостре ураження печінки. Вона створюється шляхом повторного введення 40 % розчину етанолу в дозі 7 мл/кг в/ш протягом 7 днів. Досліджувані ГП і препарати порівняння вводять щодня через 1 год після гепатотоксину. Показники досліджують через 72 год після останнього введення етанолу. Для ускладнення ступеня ушкодження гепатоцитів використовується комбінація етанолу і тетрахлорметану.

Для відтворення гепатиту хронічного характеру або цирозу необхідне тривале введення гепатотоксинів. При цьому досліджувані речовини і препарати порівняння вводять тваринам протягом усього періоду введення токсичних агентів. З цією метою використовують такі моделі:

- тетрахлорметанова — 60 діб;
- етанолова — 45 діб;
- комбінація тетрахлорметану й етанолу — 45 діб;
- комбінація фенобарбіталу, етанолу й тетрахлорметану — 56 діб;
- використання алкалоїду геліотрину — 25 діб.

Моделювання медикаментозних гепатитів на щурах відбувається за схемами, наведеними у таблиці.

Лікарський засіб	Доза на добу, мг/кг	Тривалість, дні
Парацетамол (у вигляді суспензії в 2% розчині крохмального гелю)	1250	2
Тетрациклін (у вигляді зависі в 1% крохмальному клейстері)	500	5
Ізоніазид	50	14
Рифампіцин	500	14
Піразинамід	1500	14

Також існують гіпоксична модель (у щурів викликають гостру ішемію печінки шляхом накладання лігатури на судинну ніжку лівої і серединної долі печінки на 15, 30, 60 або 120 хв за умов барбамілового наркозу) і травматична модель (резекція 2/3 частини печінки щурів).

Висновок щодо впливу потенційних ГП на стан ураженої печінки роблять на підставі визначення: у сироватці крові — активності АлАт, АсАт, лужної фосфатази, у-глутамілтранспептидази, вмісту загального білка, загальних ліпідів; швидкості секреції жовчі, концентрації в ній холатів, холестеролу і білірубіну, накопичення продуктів взаємодії з ТБК, дієновими кон'югатами, відновленого глутатіону; гідпроперекисів, глікогену в гомогенатах печінки, екскреції бромсульфалеїну; коефіцієнту маси печінки, тривалості гексанолового сну. Проводять морфологічне вивчення печінки. Також досліджують токсичність потенційних ГП, а саме можливі мутагенні, канцерогенні, імунотоксичні,

гонадотоксичні, ембріотоксичні, тератогенні, фетотоксичні ефекти тощо. Кількісні результати піддають статистичній обробці.

**Висновки.** Створення нових препаратів з ГПА є актуальним завданням для забезпечення потреб сучасної фармакотерапії. Розглянуті моделі та методи дозволяють провести уніфіковані доклінічні дослідження перспективних гепатопротекторів.

## **ФАКТОРИ, ЩО ОБУМОВЛЮЮТЬ ПРОЯВ КООРДИНАЦІЙНИХ ЗДІБНОСТЕЙ ТА ВІКОВА ДИНАМІКА МЕТОДИКИ РОЗВИТКУ КООРДИНАЦІЇ**

Жук Ю. О.

Науковий керівник: Улаєва Л.О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

miss.ylia2011@gmail.com

**Актуальність.** Слово «координація» означає узгодженість, об'єднання, упорядкування. Відносно рухової діяльності людини вживається для визначення ступеня узгодженості її дій з реальними вимогами навколишнього середовища. Координація характеризується можливістю людей управляти своїми рухами. Складність управління опорно-руховим апаратом полягає в тому, що тіло людини складається зі значної кількості ланок, які мають більша ста ступенів свободи. За точним висловом М. Берштейна, координація рухів і є не що інше, як подолання надмірних ступенів свободи наших органів руху, тобто їх перетворення в системи, що управляються. Якщо координаційні якості людини розвинені недостатньо, управління рухами ланок тіла намагається здійснитись шляхом фіксації значної кількості суглобів. Координаційні здатності людини дуже різноманітні та специфічні. Проте їх можна диференціювати на окремі групи за особливостями прояву, критеріями оцінки і факторами, що їх обумовлюють.

**Мета роботи.** Провести теоретичний аналіз літературних джерел, проаналізувати фактори, що обумовлюють прояв координаційних здібностей людини та обґрунтувати функціональні особливості вікової динаміки при використанні методики розвитку координації.

**Матеріали та методи.** Аналіз і узагальнення даних науково-методичної літератури.

Спираючись на результати спеціальних досліджень можна виділити наступні відносно самостійні види координаційних здібностей:

- здатність до управління часовими, просторовими та силовими параметрами рухів;
- здатність до збереження рівноваги;
- відчуття ритму;
- здатність до орієнтування у просторі;
- здатність до довільного розслаблення м'язів;
- координованість рухів (спритність).

У реальній побутовій, виробничій або спортивній рухової діяльності всі названі координаційні здібності проявляються не в чистому вигляді, а у складній взаємодії. В конкретних ситуаціях окремі координаційні здібності відіграють головну роль, а інші – допоміжну. При цьому можлива миттєва зміна їхньої значущості у зв'язку зі зміною зовнішніх умов. Проте на тільки особливості ситуацій, що складаються в процесі рухової діяльності, обумовлюють головну або допоміжну роль тих чи інших координаційних здібностей. Певні види рухової активності на тільки ставлять різні вимоги до координаційних здібностей в цілому, а й обумовлюють необхідність максимального прояву їх окремих різновидів.