

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА ЗАГАЛЬНОЇ ФАРМАЦІЇ ТА БЕЗПЕКИ ЛІКІВ

**ФАРМАЦЕВТИЧНА НАУКА ТА ПРАКТИКА:
ПРОБЛЕМИ, ДОСЯГНЕННЯ, ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ**

**PHARMACEUTICAL SCIENCE AND PRACTICE:
PROBLEMS, ACHIEVEMENTS, PROSPECTS**

Матеріали ІІ науково-практичної інтернет-конференції
з міжнародною участю

27 квітня 2018 року
м. Харків

Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ

№ 606 від 11.10.2017 р.

Харків
НФаУ
2018

ЗМІСТ

СЕКЦІЯ 1. Синтез біологічно активних сполук Synthesis of biologically active compounds Синтез биологически активных соединений	17
<i>Kolesnikov O.V.</i> Synthesis and Anticancer Screening of 1-phenyl-4-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[cd]azulene derivatives	18
<i>Атаходжаева М.А.</i> Синтез производных 1,2,3-триазолов на основе аминопроизводных бензойной кислоты.....	19
<i>Балтабаев У.А., Ахмадалиев Н.Н.</i> Синтез биологически активных производных тиомочевинны на основе α -аминокислот	22
<i>Джураев А.Д., Ахмадалиев Н.Н.</i> Производные пиразолов – в синтезе противомикробных препаратов	23
<i>Єрьоміна Г.О., Перехода Л.О., Єрьоміна З.Г., Сич І.А., Демченко А.М.</i> Синтез нових похідних 1-[2-(R-феніліміно)-4-метил-3-(3-[морфолін-4-іл]пропіл)-2,3-дигідро-1,3-тіазол-5-іл]етан-1-ону як потенційних антиоксидантів	26
<i>Журавель І.О., Завада О.О.</i> Синтез нових похідних 2-(α,β,\square -аміноалкіл)імідазолів.....	27
<i>Исмаилова Л.И., Аббаслы Р.М., Ахмедов Н.А.</i> Пространственная структура молекул глипролинов Pro-Gly-Pro-Val и Val-Pro-Gly-Pro	28
<i>Нетьосова К.Ю., Завада О.А., Журавель І.О., Полуян С.М.</i> Синтез N^1 -арил/бензил-3-гідразинопіразин-2(1H)-онів.....	33
СЕКЦІЯ 2. Фармацевтична технологія, біотехнологія, біофармація та гомеопатія Pharmaceutical technology, biotechnology, biopharmacy and homeopathy Фармацевтическая технология, биотехнология, биофармация и гомеопатия	35
<i>Algan Usuf, Konovalenko I.S., Polovko N.P.</i> Development of technology of homeopathic drugs based on Valerianae officinalis.....	36
<i>Buryak M.V., Khokhlenkova N.V.</i> Multiple emulsions: advantages and using....	37
<i>Ivakhniuk M.O.</i> Rheological properties regulation of exopolysaccharide ethapolan	38
<i>Konovalenko I.S. , Polovko N.P.</i> Scientific substantiation of the composition of alcohol drops combined composition based on medicinal plant raw material for the treatment of climacteric syndrome.....	39
<i>Shenel Mohamed Rashid, Konovalenko I.S., Polovko N.P.</i> Analysis of the normative basis on technology manufacturing of homeopathy matrix tincture of Capsicum.....	40
<i>Yurieva A.B., Yarnykh T.G.</i> Development and analysis of homeopathic medicines Ribes rubrum	41
<i>Абдухалилова Н.С., Искандарова Ш.Ф.</i> Характеристика ферулы вонючей (Ferula assafoetida L.) как источника биологически активных веществ....	42

<i>Калько К.О., Дроговоз С.М., Міщенко О.Я., Уланова В.А.</i> Добові особливості гепатотоксичної дії парацетамолу у самиць щурів	343
<i>Калько К.О., Міщенко О.Я., Іванцик Л.Б., Дроговоз С.М.</i> Циркадіанні особливості антиоксидантної активності антралю за умов експериментального гепатиту у щурів	344
<i>Калько К.О., Міщенко О.Я., Іванцик Л.Б., Золотайкіна М.Ю., Гонтова Т.М.</i> Особливості впливу екстрактів Пижма звичайного (<i>Tanacetum vulgare</i>) на окремі показники білкового та ліпідного обміну за умов експериментального гепатиту у щурів	345
<i>Каюпова Ф.Е., Рахимова Н.А.</i> Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов	350
<i>Коновалова О.О.</i> Вплив фітопрепаратів на зміни метаболічних показників за умов моделювання інтоксикації важкими металами	351
<i>Маликова Г.Ю., Жураева А.А., Максудова А.Н.</i> Эффект гипогликемического сбора на уровень инсулина в крови в норме и при экспериментальном диабете	352
<i>Маликова Г.Ю., Ташматова М.А.</i> Влияние гипогликемического сбора на интенсивность глюконеогенеза в условиях адреналиновой гипергликемии	354
<i>Манвелян М.М., Манвелян Э.А., Свиткова В.О., Хачатурян И.В., Погосова Л.Э., Бабаян С.В., Скотарева А.А., Оганесян Э.Т., Кодониди И.П., Бичеров А.В., Бичеров А.А.</i> Обезболивающее действие новых производных хиназолинона-4	359
<i>Манвелян Э.А., Степанян С.А., Манвелян М.М., Батурич В.А., Яровицкий В.Б.</i> Фармакоэпидемиологический (АТС/DDD) анализ потребления препаратов у пациентов с депрессивными расстройствами ...	360
<i>Рахманов А.Х., Мавлянов Ш.Р., Хикматуллаев Р.З.</i> Исследование острой токсичности суммы экстрактов из лекарственных растений	361
<i>Рахманов А.Х., Хакимов З.З., Рахимбаев С.Д., Мавлянов Ш.Р., Зафаров Р.З.</i> Исследование антигипоксической активности суммы экстрактов из лекарственных растений	362
<i>Сініцина О.С., Риженко І.М., Зайченко Г.В.</i> Оцінка параметрів нешкідливості нового фітогелю	363
<i>Стеблянка Л.В., Баглык Т.В., Катурова Г.Ф., Заверуха Я.И., Курсанова А.В.</i> Применение комбинированного фитопрепарата в сочетании с НИЛИ в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом.....	366
<i>Степанян С.А., Манвелян Э.А., Манвелян М.М., Батурич В.А., Яровицкий В.Б.</i> Особенности структуры назначений антидепрессантов по выраженности преимущественного действия женщинам с депрессивными расстройствами в группах населения Ставропольского края	370
<i>Супрун Э.В., Терещенко С.В., Тронько С.Л., Качалова Е.А.</i> Динамика показателей тиол-дисульфидной системы в тканях головного мозга крыс с экспериментальным сахарным диабетом.....	371
<i>Тулаганов Б.С., Вахидова Н.М., Ризаева Н.М.</i> Биологическая активность стоматологического геля на основе водного экстракта шалфея	375

Особливості впливу екстрактів Пижма звичайного (*Tanacetum vulgare*) на окремі показники білкового та ліпідного обміну за умов експериментального гепатиту у щурів

**¹Калько К. О., ¹Міщенко О. Я., ²Іванчик Л. Б.,
³Золотайкіна М. Ю., ³Гонтова Т. М.**

¹*Кафедра клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

²*Кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

³*Кафедра ботаніки, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

clinpharmacol_ipksph@nuph.edu.ua

Вступ. У попередніх експериментальних дослідженнях нами було встановлено високу гепатопротекторну та жовчогінну дію екстрактів з квіток та трави Пижма звичайного (*Tanacetum vulgare*) за умов субхронічного гепатиту, викликаного введенням тетрахлорметану в комбінації з алкоголем [2]. Було зроблено припущення, що механізм фармакологічної активності обумовлений флавоноїдами, які входять до складу досліджуваних об'єктів, та реалізується за рахунок прямої антиоксидантної, антирадикальної дії. Найбільшу фармакологічну активність рідкий екстракт трави пижма звичайного та сухий екстракт квіток цієї рослини чинили в дозі 75 мг/кг.

Враховуючи [2], що при захворюваннях печінки порушуються обмінні процеси, дослідження вмісту основних показників білкового та ліпідного обміну є актуальним як в діагностичному, так і в прогностичному плані. Зниження вмісту загального білка та зростання вмісту сечовини крові є достовірним критерієм порушення балансу анаболічних та катаболічних процесів в організмі. Також печінка є основним місцем синтезу ефірів холестеролу і їх розпаду [5]. Вміст загального холестеролу крові значною мірою відбиває функціональний стан печінки. Підвищення вмісту загального холестеролу спостерігається при холестазі, як компенсаторна реакція на зниження його виділення із жовчю [3]. У зв'язку з цим представляє науковий інтерес вивчення впливу досліджуваних екстрактів трави та квіток Пижма звичайного на окремі показники білкового та ліпідного обміну за умов субхронічного гепатиту.

Метою дослідження стало експериментальне вивчення впливу екстрактів з Пижма звичайного (*Tanacetum vulgare*) на окремі показники білкового та ліпідного обмінів за умов токсичного гепатиту, спричиненого введенням тетрахлорметану та алкоголю, для обґрунтування доцільності застосування досліджуваних витягів для терапії захворювань гепатобіліарної системи.

Матеріали та методи. Рідкий екстракт трави Пижма звичайного під умовною назвою «Танахол» та сухий екстракт квіток Пижма звичайного – умовна назва – «Холоцетум» були отриманні на кафедрі ботаніки під

керівництвом професора Гонтової Т. М. «Танахол» – рідка речовина темно-коричневого кольору зі специфічним камфорним запахом. «Холоцетум» – сухий порошок світло-коричневого кольору також із характерним камфорним запахом. Досліджувані екстракти отримані методом дрібної мацерації. Для отримання «Холоцетум» проводили випарювання під вакуумом. Фітохімічний склад засобів досліджували методом ВЕРХ і встановили, що «Холоцетум» та «Танахол» містять лютеолін, рутин, апігенін, апігенін-7-глікозид, гіперозид, хлорогенову, кофейну, ферулову, галову кислоти [2]. Досліджувані екстракти стандартизовані авторами-розробниками методом спектрофотометрії за вмістом фенольних сполук, а саме сумою флавоноїдів у перерахунку на лютеолін та сумою гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту.

Дослідження впливу екстрактів з Пижми звичайного на окремі показники білкового та ліпідного обміну проводили на моделі підгострого гепатиту у щурів. Модель субхронічного гепатиту відтворювали одноразовим підшкірним (п/ш) введенням 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 0,4 мл/100 г щура з наступним внутрішньошлунковим (в/ш) введенням 40 % етанолу в дозі 1,3 мл/100 г тварини [1]. Вищезазначений режим введення токсикантів повторювали протягом 4 днів. Для досліджуваних зразків було обрано лікувально-профілактичний режим введення.

«Танахол» та «Холоцетум» вводили в обраних дозах: 25, 50, 75, 100 та 150 мг/кг щурам за 7 днів до початку моделювання контрольної патології раз на день (профілактичний режим). Під час постановки контрольної патології засоби вводили за годину до введення тетрахлорметану та через 2 год після (лікувально-профілактичний). Після останнього введення токсину (на 4 день моделювання патології) «Танахол» та «Холоцетум» вводили однократно раз на день, останній раз – за годину до проведення на них маніпуляцій. Шлях введення «Танахол» та «Холоцетум» – внутрішньошлунковий (в/ш) за допомогою спеціального металевго зонду. Як препарат порівняння використовували рослинний гепатопротектор на основі флавоноїдів розторопші плямистої «Карсил» виробництва «Sopharma», Болгарія (вміст силімарину на одну таблетку – 22,5 мг), який застосовували в дозі 100 мг/кг в такому ж режимі, як і досліджувані засоби [4].

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням програм «Statistica 8,0», використовуючи непараметричний критерій Манна-Вітні для порівняння незалежних вибірок при рівні вірогідності $p < 0,05$. Тварини перебували у віварії ЦНДЛ НФаУ, що атестована МОЗ України (посвідчення № 058/15 від 08.12.2015 р., чинне до 07.12.2019 р.). Робота з тваринами проводилася відповідно до вимог GLP, рекомендацій ДЕЦ МОЗ України [1], Закону України №3447-IV від 21.02.2006 р. зі змінами «Про захист тварин від жорсткого поводження» та ухвалою першого національного конгресу з біоетики.

Результати та їх обговорення. Активація процесів ПОЛ, виснаження системи антиоксидантного захисту гепатоцитів та розвиток цитодеструктивних змін за умов субхронічного гепатиту [1] відбилося порушенням метаболічних і

синтетичних процесів у печінці. Зокрема, в умовах патології спостерігалось достовірне зменшення вмісту загального білка (в 1,5 разу), рівня сечовини (в 1,3 разу) за одночасного зростання концентрації загального холестеролу крові (в 1,3 разу) відносно щурів інтактного контролю (табл.).

Таблиця

Вплив досліджуваних екстрактів «Танахол» та «Холоцетум» на перебіг обмінних процесів за умов субхронічного гепатиту ($n=8$), ($M \pm SEM$)

Умови експерименту	Загальний білок, г/л	Загальний холестерол, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л
Інтактний контроль (ІК)	84,21±2,19	1,64±0,06	10,07±0,45
Контрольна патологія (КП)	58,18±1,94*	2,16±0,3	7,52±0,39*
Рідкий екстракт Пижма звичайного «Танахол»			
25 мг/кг	75,20±2,14**	2,04±0,21	7,37±0,4
50 мг/кг	78,20±1,48**	2,01±0,21	8,48±0,86
75 мг/кг	75,20±2,14**	1,96±0,18	10,51±0,76**
100 мг/кг	73,32±1,84**	2,00±0,15	10,06±1,33**
150 мг/кг	71,75±2,57**	1,91±0,17	7,27±0,32
Сухий екстракт квіток Пижма звичайного «Холоцетум»			
25 мг/кг	62,80±2,45	2,34±0,31	7,55±0,32
50 мг/кг	68,80±5,18	2,03±0,25	9,54±1,0
75 мг/кг	75,20±2,14**	1,73±0,14	10,49±0,63**
100 мг/кг	73,02±3,02**	1,85±0,17	10,02±0,88**
150 мг/кг	65,72±5,29	1,91±0,15	8,58±1,01
Препарат порівняння «Карсил»			
100 мг/кг	75,96±0,82**	1,76±0,19	9,33±0,35**

Примітки:

- 1) * – відхилення показника достовірне щодо показника інтактних тварин ($p < 0,05$);
- 2) ** – відхилення показника достовірне щодо показника в групі контрольної патології ($p < 0,05$);
- 3) n – кількість тварин у групі.

Зменшення вмісту загального білка та сечовини, що супроводжувалося зниженням білоксинтетичної функції печінки, свідчить про виразний розвиток патологічних змін у гепатоцитах, оскільки зниження цих показників в умовах легкого та середнього ступеня патологічного процесу не характерно [5]. Синтез сечовини в печінці є органоспецифічним синтезом і печінка має великий функціональний резерв у відношенні цього синтезу. Вміст сечовини знижується лише при тяжких ураженнях паренхіми печінки та дозволяє оцінити ступінь

тяжкості структурних ушкоджень. Вміст загального холестеролу крові є не лише маркером ліпідного обміну, але і показником, що віддзеркалює жовчосинтетичну та жовчосекреторну функції печінки, оскільки гіперхолестеролемія спостерігається при захворюваннях печінки, що супроводжуються внутрішньо- та позапечінковим холестазом. Синдром внутрішньопечінкового холестазу зумовлений зсувами в жовчовидільній функції печінкових клітин із порушеннями утворення жовчної міцели та ураженням найдрібніших жовчних ходів. А збільшення об'єму гепатоцитів зумовлює стискання ними жовчних протоків, порушення дренажної функції. Все вищевказане призводить до підвищення тиску в жовчних шляхах, розриву їх стінки та виходу жовчі в кровоносні капіляри з усіма її складовими, зокрема холестеролом, внаслідок чого концентрація цього показника зростає в крові. В умовах патології відбувалось недостовірне підвищення рівня загального холестеролу у крові щурів.

Введення препарату порівняння «Карсилу» сприяло позитивним змінам вмісту досліджуваних показників. Вміст загального білка зостав в 1,3 разу ($p < 0,05$) за одночасного зростання рівня сечовини практично до рівня ІК ($p < 0,05$). Рівень загального холестеролу невірогідно знижувався порівняно з контрольною патологією. Фармакодинамічні особливості карсилу в збереженні активності перебігу обмінних процесів є як прямими, так і опосередкованими. Так, зокрема анаболічний ефект реалізується шляхом стимулювання активності ядерної полімерази А, що приводить до підвищення рибосомального протеїнового синтезу за невідомим механізмом. А також за рахунок загальновідомого антиоксидантного ефекту силімарину, який встановлений *in vitro* та *in vivo* з використанням різних експериментальних моделей; нейтралізації вільних радикалів активними групами молекул флавоноїдів; інгібування ксантиноксидази; підвищення пулу внутрішньоклітинного антиоксиданту глутатіону [3].

Застосування досліджуваних екстрактів «Танахол» в дозах 25-150 мг/кг та «Холоцетум» в дозах 75 та 100 мг/кг на тлі патології приводило до нормалізації вмісту загального білка, сечовини та загального холестеролу (табл. 1). Попередньо уже була встановлена здатність досліджуваних екстрактів позитивно впливати на прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс, активність цитолітичних, жовчосинтетичних та жовчосекреторних процесів, що пов'язували з прямою антиоксидантною дією флавоноїдів екстрактів, такими як лютеолін, рутин, апігенін, апігенін-7-глікозид, гіперозид, хлорогенова, кофейна, ферулова, галова кислоти. Також в раніше проведених скринінгових дослідженнях визначена умовно-ефективна доза екстрактів, яка становила 75 мг/кг.

Порівняно з групою контрольної патології достовірно значуще зростання вмісту загального білка в 1,2-1,3 разу під впливом «Танахолу» спостерігалось при застосуванні екстракту в дозах 50-150 мг/кг. Достовірно значуще збільшення вмісту сечовини на 40 та 34 % порівняно з контрольною патологією спостерігалось під дією екстракту в дозах 75 та 100 мг/кг, відповідно.

Зменшення вмісту холестеролу при застосуванні «Танахолу» носило тенденційний характер. Введення сухого екстракту квіток пижма звичайного («Холоцетум») сприяло нормалізації вмісту загального білка, сечовини та загального холестеролу. При застосуванні «Холоцетум» в дозах 75 та 100 мг/кг спостерігалось зростання вмісту загального білка в 1,3 ($p < 0,05$) та 1,2 рази ($p < 0,05$), та вмісту сечовини на 39 ($p < 0,05$) та 33 % ($p < 0,05$) відповідно та виражена тенденція до зниження рівня холестеролу в 1,2 рази (табл. 1).

Достовірно значущих відмінностей між впливом екстрактів «Танахол» та «Холоцетум» на досліджувані показники білкового та ліпідного обміну не встановлено. Обидва витяги виявляли фармакологічний ефект на рівні препарату порівняння.

Висновки. Отримані результати впливу екстрактів «Холоцетум» та «Танахол» на показники білкового та ліпідного обміну доповнюють їх гепатопротекторну дію. Досліджуваний рідкий екстракт трави пижма звичайного «Танахол» та сухий екстракт квіток пижма звичайного «Холоцетум» позитивно впливають на перебіг білкового обміну та обміну загального холестеролу за умов субхронічного гепатиту, викликаного введенням тетрахлоретану та алкоголю, що підтверджується нормалізацією у сироватці крові вмісту загального білка, сечовини та холестеролу.

Обидва екстракти в найбільш ефективних дозах 75 та 100 мг/кг виявляли фармакологічний ефект на рівні препарату порівняння «Карсил». Для обґрунтування застосування екстрактів «Танахол» та «Холоцетум» з метою оптимізації лікування захворювань гепатобіліарної системи, доцільним є подальше їх експериментальне вивчення.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / Стефанов О. В. ін.; за ред. чл-кор. АМН України О. В. Стефанова. К.: Авіцена, 2001. 528 с.
2. Золотайкіна М. Ю. Фармакогностичне вивчення сировини Пижма звичайного і розробка лікарських рослинних засобів на їх основі: дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02 / НФаУ. Х., 2017. 224 с.
3. Калько К. О. Хронофармакологічне дослідження активності гепатопротекторних засобів: дис. ... канд. фармац. наук: 14.03.05 / НФаУ. Х., 2017. 195 с.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов и др., М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
5. Учайкін В. Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гематология: руководство для врачей. М.: Геотар-Медиа, 2002, 640 с.