
СПІВЗАСНОВНИКИ

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

ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ PHARMACOLOGY AND DRUG TOXICOLOGY

Науково-практичне видання

Журнал заснований у серпні 2007 р.

Виходить 1 раз на 2 місяці

№ 2(58)/2018

ISSN 2524-2563 (Online)

ISSN 2227-7943 (Print)

ЗМІСТ

Бухтіарова Т. А., Григор'єва Г. С., Мисливець С. О. До 25-річчя Національної академії медичних наук України. Сьогодення ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України».....3

У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

Демченко С. А., Шарикіна Н. І., Бухтіарова Т. А., Бобкова Л. С., Демченко А. М. Синтез і протипухлинна активність гідробромідів 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4H-[1,3]тіазин-2-іл)-ариламіно]етанонів.....7

Добреля Н. В., Гула Н. С., Карацуба Т. А., Хромов О. С. Перспективи використання ліпосомальної форми цитохрому С для поповнення гострої масивної крововтрати..... 14

Іванова І. В., Мельник М. І., Соловйов А. І. Розвиток експериментального цукрового діабету пригнічує загальну калієву провідність у гладеньком'язових клітинах аорти, але збільшує її в клітинах легеневої артерії щурів 25

Коваленко В. М., Ткаченко О. Є., Шаяхметова Г. М., Матвієнко А. В. Вплив метформіну на морфофункціональні характеристики сім'яників щурів за метаболічного синдрому, що розвинувся в ювенільному віці.....32

Кудіна О. В., Штриголь С. Ю., Колобов О. О. Доклінічне дослідження треспротекторних властивостей олігопептидів – гомологів фрагмента АКГ₁₅₋₁₈ на моделі гострого холодового стресу..... 41

Серединська Н. М., Мохорт М. А., Киричок Л. М., Хоменко В. С., Бершова Т. А., Суворова О. С. Протибольова активність лефлуноміду за комбінованого застосування з цефекоксибом та амлодипіном на тлі експериментального ревматоїдного артриту, асоційованого з артеріальною гіпертензією..... 49

<i>Soloviev A. I. The BK_{Ca} channels deficiency and high protein kinase C activity as a main reasons for radiation-induced vascular hypercontractility</i>	57
<i>Шарова А. О., Гринчук Н. І., Дудікова Д. М., Недашківська В. В., Суворова З. С., Вринчану Н. О. Антибактеріальна активність 4-(1-адамантил)-(1-амінобутил)бензолу відносно біоплівки S. Aureus.</i>	79
<i>Шеремета Л. М., Гайнюк М. Б., Багрій М. М. Вплив пектину яблучного на гістоструктуру печінки щурів й активність процесів ПОЛ за умов хронічної алкогольної інтоксикації</i>	86

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

<i>Дроговоз С. М., Матвеева Е. В., Лукиянчук Ю. О., Ракеев П. В. Факторы, способствующие побочным эффектам off label препаратов.</i>	92
--	----

ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИКИ, ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ, ФАРМАКОЕКОНОМІКИ

<i>Брицун В. М., Останіна Н. В. Особливості кондуктометричного контролю якості дистильованої води для фармакопейних потреб.</i>	97
---	----

ОСОБИСТОСТІ

<i>Пам'яті вченого, колеги, друга Віктора Миколайовича Бобирьова.</i>	104
---	-----

СОДЕРЖАНИЕ	106
-------------------------	-----

CONTENT	107
----------------------	-----

СОДЕРЖАНИЕ

Бухтиарова Т. А., Григорьева А. С., Мысливец С. А. К 25-летию Национальной академии медицинских наук Украины. Сегодняшний день ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины» 3

В НАУЧНЫХ ЛАБОРАТОРИЯХ

Демченко С. А., Шарыкина Н. И., Бухтиарова Т. А., Бобкова Л. С., Демченко А. М. Синтез и противоопухолевая активность гидробромидов 1-(4¹-циклогексилфенил)-2-[5,6-дигидро-4H-[1,3]тиазин-2-ил)-ариламино]этанола 7

Добреля Н. В., Гула Н. С., Карацуба Т. А., Хромов А. С. Перспективы использования липосомальной формы цитохрома С при восполнении острой массивной кровопотери 14

Иванова И. В., Мельник М. И., Соловьев А. И. Развитие экспериментального сахарного диабета подавляет общую калиевую проводимость в гладкомышечных клетках аорты, но увеличивает ее в клетках легочной артерии крыс 25

Коваленко В. Н., Ткаченко А. Е., Шяхметова А. М., Матвиенко А. В. Влияние метформина на морфофункциональные характеристики семенников крыс с метаболическим синдромом, развившемся в ювенильном возрасте 32

Кудина О. В., Штрыголь С. Ю., Колобов А. А. Доклиническое изучение стресспротекторных свойств олигопептидов – гомологов фрагмента АКГГ₁₅₋₁₈ на модели острого холодового стресса 41

Серединская Н. Н., Мохорт Н. А., Киричок Л. М., Хоменко В. С., Бершова Т. А., Суворова А. С. Противоболевая активность лефлуномида при комбинированном применении с целекоксибом и амлодипином на фоне экспериментального ревматоидного артрита, ассоциированного с артериальной гипертензией. 49

Соловьев А. И. Нарушение функции Ca²⁺-зависимых калиевых каналов большой проводимости и высокая активность протеинкиназы С – главные причины развития гиперсократимости сосудов, вызванной воздействием радиации 57

Шарова А. А., Гринчук Н. И., Дудикова Д. М., Недашковская В. В., Суворова З. С., Врынчану Н. А. Антибактериальная активность 4-(1-адамантил)-(1-аминобутил) бензола относительно биопленок *S. aureus* 79

Шеремета Л. М., Гайнюк М. Б., Багрий М. М. Влияние яблочного пектина на гистоструктуру печени крыс и активность процессов ПОЛ в условиях хронической алкогольной интоксикации 86

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Дроговоз С. М., Матвеева Е. В., Лукиянчук Ю. О., Ракеев П. В. Факторы, способствующие побочным эффектам *off label* препаратов 92

ВОПРОСЫ ФАРМАЦЕВТИКИ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА, ФАРМАКОЭКОНОМИКИ

Брицун В. Н., Останина Н. В. Особенности кондуктометрического контроля качества дистиллированной воды для фармакопейных потребностей 97

ЛИЧНОСТИ

Памяти ученого, коллеги, друга Виктора Николаевича Бобырева 104

CONTENT

IN SCIENTIFIC LABORATORIES

<i>Demchenko S. A., Sharikina N. I., Bukhtiarova T. A., Bobkova L. S., Demchenko A. M.</i> Synthesis and antitumor activity of hydrobromides 1-(4 ¹ -cyclohexylphenyl)-2-[5,6-dihydro-4 <i>H</i> -[1,3] thiazin-2-yl) arylamino] ethanone.....	7
<i>Dobrel'ya N. V., Gula N. S., Karazuba T. A., Khromov O. S.</i> Prospects of using the liposome encapsulated cytochrome C at replenishment of acute massive hemorrhage	14
<i>Ivanova I. V., Melnyk M. I., Soloviev A. I.</i> Experimental diabetes mellitus inhibits the total potassium conduction in the rat aorta smooth muscle cells, but increases it in the rat pulmonary artery cells.....	25
<i>Kovalenko V. N., Tkachenko A. E., Shayakhmetova A. M., Matvienko A. V.</i> Impact of metformin on testis morpho-functional characteristics in male rats induced by metabolic syndrome developed at the juvenile age.....	32
<i>Kudina O. V., Shtrygol' S. Yu., Kolobov A. A.</i> Preclinical investigation of stress-protective properties of oligopeptides – homologs of the ACTH ₁₅₋₁₈ fragment on the model of acute cold stress.....	41
<i>Seredinska N. M., Mokhort N. A., Kirichok L. M., Khomenko V. S., Bershova T. A., Suvorova A. S.</i> Analgesic activity of leflunomide in combination with celecoxib and amlodipine under experimental rheumatoid arthritis associated with arterial hypertension	49
<i>Soloviev A. I.</i> The BK _{Ca} channels deficiency and high protein kinase C activity as a main reasons for radiation-induced vascular hypercontractility	57
<i>Sharova A. O., Hrynychuk N. I., Dudikova D. M., Nedashkivska V. V., N. O. Suvorova, Z. S. Vrynchanu</i> Antibacterial activity of 4-(adamantyl)-(1-aminobutyl) benzole against <i>S. aureus</i> biofilms.....	79
<i>Sheremeta L. M., Haynyuk M. B., Bagriy M. M.</i> The influence of apple pectin on the rat's liver histological structure and activity of the lipid peroxidation in experimental chronic alcohol intoxication	86

CLINICAL PHARMACOLOGY

<i>Drogovoz S. M., Matveeva E. V., Lukianchuk J. O., Rakeev P. V.</i> Factors which promote adverse effects off label drugs.....	92
--	----

ISSUES OF PHARMACY, PHARMACEUTICAL MARKET, PHARMACOECONOMICS

<i>Britsun V. M., Ostanina N. V.</i> Features of conductometric quality control of distilled water for pharmacopoeial needs	97
---	----

PERSONALITIES	104
----------------------------	-----

О. В. Кудіна¹, С. Ю. Штриголь¹, О. О. Колобов²

Доклінічне дослідження стреспротекторних властивостей олігопептидів – гомологів фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ на моделі гострого холодового стресу

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

²ФДУП «Державний науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів»
ФМБА Росії, Санкт-Петербург, Російська Федерація

Ключові слова: стреспротектори, олігопептиди, холодовий стрес

У сучасному світі проблема стресу та його наслідків набуває особливого значення, що пов'язано з впливом на людину великої кількості негативних факторів довкілля. Несприятливі кліматичні умови, війни, соціальні, політичні, економічні та техногенні впливи, робота в умовах надзвичайних ситуацій є основними стресогенними чинниками для сучасної людини [1–3]. В основі патогенезу багатьох захворювань одне з головних місць посідає стрес, тривала дія якого призводить до зниження захисних можливостей організму та розвитку хвороби адаптації [4–5]. Серед актуальних стресогенних факторів велике значення має ураження організму низькими температурами, адже мешканці більшості країн світу та кліматичних поясів можуть зазнавати несприятливого впливу гіпотермії [6–7]. Патогенез ураження організму низькими температурами охоплює серцево-судинну, ендокринну, центральну нервову, імунну, респіраторну та ін. системи. Така поліорганність обумовлює надзвичайну складність терапії цього виду стресу. Арсенал лікарських засобів, що здатні підвищити резистентність організму до гіпотермії (фригопротекторів), досить вузький. До того ж більшість з них впливає лише на одну з ланок патогенезу холодової травми. Тому актуальним є пошук нових безпечних та ефективних речовин для лікування та профілактики холодового стресу.

Важливою ланкою патогенезу стрес-реакції організму є порушення функціонування пептидергічної системи та її взаємодії з іншими нейрогуморальними регуляторними механізмами [8]. Важливого значення в цьому аспекті набувають нейропептидні препарати, яким притаманна поліфункціональність і здатність усувати дезінтеграцію молекулярно-біохімічних механізмів. Головна роль у регуляції стрес-реалізуючих систем організму належить осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники [9]. Будь-який стресовий вплив індукує секрецію адренокортикотропного гормону (АКТГ), який у свою чергу стимулює вихід глюкокортикоїдів з надниркових залоз. Тому особливу увагу як перспективні стреспротектори привертають олігопептиди – гомологи АКТГ₁₅₋₁₈. У наших попередніх дослідженнях [10] встановлено вплив пептидів на різні ланки стрес-реакції за умов гострого іммобілізаційного стресу в щурів. Доцільним є дослідження стреспротекторної дії олігопептидів – гомологів АКТГ₁₅₋₁₈ на моделі холодового стресу.

Мета дослідження – встановити вплив олігопептидів – гомологів АКТГ₁₅₋₁₈ на поведінкові реакції, фізичну витривалість і тривожність щурів на моделі гострого холодового стресу.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження виконані відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.) та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експеримен-

тальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.).

Дослідження проводили на 36 самцях статевозрілих білих лабораторних щурів масою 200–220 г, вирощених у віварії Національного фармацевтичного університету. Тварин утримували на стандартному раціоні без обмеження доступу до води.

Пептидні гомологи фрагмента АКТГ¹⁵⁻¹⁸ (Lys-Lys-Arg-Arg) під шифрами КК-1 і КК-5 (табл. 1) синтезовано в ФДУП «Державному науково-дослідному інституті особливо чистих біопрепаратів» ФМБА Росії (Санкт-Петербург, Російська Федерація). Пептиди отримано методом твердофазного синтезу з використанням Вос-технології та очищено за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії, їхня чистота складає не менше 98 %. У цих сполуках одна (КК-1) або дві (КК-5) природні амінокислоти змінено на відповідний D-стереомер. Зазначені сполуки мають підвищену стійкість до протеаз сироватки крові людини, належать до практично нетоксичних речовин [12]. Вибір саме цих пептидів з поміж 9 близької хімічної структури зумовлений тим, що вони стали лідерами скринінгу на моделі іммобілізаційного стресу [13].

Модель гострого холодового стресу відтворювали шляхом вміщення тварин до морозильної камери «NordInter-300» за температури –18 °С на 2 год, де вони знаходилися в індивідуальних пластикових пеналах (без обмеження надходження повітря) [11]. Олігопептиди вводили інтраназально (розчин) у дозі 20 мкг/кг за 30 хв до та після холодового стресу. Препарат порівняння «Семакс» (ЗАО «Інноваційний НПЦ «Пептоген», РФ) вводили в дозі 20 мкг/кг (назальні краплі) в аналогічному режимі. Вибір референс-препарату зумовлений його олігопептидною структурою (синтетичний аналог АКТГ, позбавлений гормональної активності) і показанням до застосування для підвищен-

ня адаптаційних можливостей організму в разі стресу. Ректальну температуру в тварин вимірювали термометром WSD-10 перед охолодженням та через 10 хв після гострого холодового стресу.

Вплив пептидів на стан центральної нервової системи (ЦНС) оцінювали через 30 хв після впливу холоду за поведінковими реакціями в тесті «відкрите поле» [14]. Визначали рухову активність, орієнтовно-дослідницьку діяльність і вегетативні реакції. За тестом «піднесений хрестоподібний лабіринт» оцінювали тривожність тварин за такими критеріями: латентний період входу до темної камери, час перебування в освітлених та темних рукавах, кількість відвідувань закритих і відкритих рукавів, перетинів центрального майданчика. Також реєстрували кількість фекальних болюсів та уринацій [15]. Фізичну витривалість стресованих тварин вивчали на моделі примусового плавання з навантаженням (вантаж 7,5 % від маси тіла на корені хвоста). Критерієм повного виснаження вважали 10-секундне перебування тварин під водою з неможливістю спливати для вдиху [16].

Результати обробляли статистично за допомогою програми «Statistica–5.0» з розрахунком середньої величини та її стандартної похибки, значущості відмінностей за критерієм Стьюдента (t) за нормального розподілу, за непараметричними критеріями однофакторного дисперсійного аналізу, критерієм Ньюмена-Кейлса, Краскела-Уолліса, Манна-Уїтні за його відсутності. Розбіжності вважали вірогідними в разі $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Аналіз показників ректальної температури в щурів через 2 год після гострого холодового стресу свідчить про розвиток гіпотермії (у групі тварин контрольної патології відбулося зниження ректальної температури на 8 %). Пептиди КК-1, КК-5 та Семакс гальмували зниження температури тіла на 6 %, 5,5 % та 7 % відповідно (табл. 2).

Таблиця 1

Структура пептидів – гомологів фрагмента АКТГ¹⁵⁻¹⁸

Лабораторний шифр	Структура
Пептид КК-1	Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide
Пептид КК-5	Acetyl-(D-Lys)-Lys-(D-Arg)-Arg-amide

Таблиця 2

Показники ректальної температури в щурів до та після холодового стресу під впливом пептидів та референс-препарату, t °C (M ± m, n = 6)

Період спостереження	Група тварин				
	інтактний контроль	контрольна патологія	пептид КК-1	пептид КК-5	Семакс
До переохолодження	36,80 ± 0,21	37,40 ± 0,38	37,50 ± 0,50	36,60 ± 0,35	37,10 ± 0,45
Через 10 хв після охолодження	-	34,40 ± 0,21*	36,50 ± 0,40 [#]	36,30 ± 0,40 [#]	36,70 ± 0,57 [#]

Також показники тварин, що отримували досліджувані олігопептиди, статистично не відрізнялись від показника інтактного контролю, що свідчить про здатність речовин попереджати розвиток гіпотермії та подальші патофізіологічні прояви гіпотермії. Підтвердженням цього є результати наступного етапу досліджень з вивчення впливу пептидів на стан нервової системи.

Вплив гострого холодового стресу на стан ЦНС щурів характеризувався зміною показників поведінкових реакцій щурів за тестом відкритого поля (табл. 3), що виявилось підвищенням локомоторної активності на

53 % та суми всіх видів активності на 42 % порівняно з інтактним контролем.

Такий характер змін може свідчити про посилення тривожності тварин на фоні холодового стресу. Підвищення рухової активності може також свідчити про необхідність збільшити теплопродукцію, знижену внаслідок гіпотермії, що корелює з даними визначення ректальної температури. Введення олігопептидів вірогідно підвищувало стресостійкість щурів, що підтверджується зменшенням всіх видів активності на 59 % під впливом пептиду КК-1 і 29 % у тварин, які отримували пептид КК-5. Пептид КК-1 зменшував локомоторну

Таблиця 3

Показники поведінкових та емоційних реакцій у тесті «відкрите поле» у щурів на фоні гострого холодового стресу та впливу пептидів і референс-препарату (M ± m, n = 6)

Показник (за 3 хв)	Інтактний контроль	Стрес			
		контрольна патологія	пептид КК-1	пептид КК-5	Семакс
Локомоторна активність					
Перетнуті квадрати	16,0 ± 2,21	24,50 ± 1,41 *	7,50 ± 2,53*#	17,50 ± 5,60	19,50 ± 4,77
Орієнтовно-дослідницька активність					
Отвори	3,33 ± 0,72	3,67 ± 1,54	1,0 ± 0,52*	2,0 ± 0,52	1,83 ± 0,40
Стійки	5,0 ± 0,73	6,67 ± 1,38	3,0 ± 1,13	4,33 ± 1,52	4,83 ± 0,83
Сума	8,33 ± 1,09	10,67 ± 2,99	4,0 ± 1,59	6,33 ± 1,94	7,67 ± 0,76
Вегетативний супровід емоційних реакцій					
Болюси	0,83 ± 0,40	0 ± 0	1,33 ± 0,49#	0,83 ± 0,40	0,67 ± 0,49
Уринації	0,33 ± 0,21	0,67 ± 0,21	0,33 ± 0,21	0,17 ± 0,17	0,83 ± 0,31
Грумінг	1,0 ± 0,26	1,67 ± 0,56	2,33 ± 0,67	1,67 ± 0,72	1,83 ± 0,91
Сума	2,17 ± 0,54	2,33 ± 0,67	4,0 ± 0,78	2,67 ± 0,84	3,33 ± 1,15
Сума активностей	26,50 ± 3,01	37,50 ± 0,35*	15,50 ± 4,10#	26,50 ± 3,24#	30,50 ± 5,98

Примітки. *Відмінності, статистично значущі проти інтактного контролю ($p < 0,05$), [#]відмінності, статистично значущі проти контрольної патології ($p < 0,05$), n – кількість тварин у групі.

активність на 69 % порівняно з контрольною патологією та на 53 % порівняно з інтактним контролем, а також орієнтовно-дослідницьку активність (отвори) на 23 %, що свідчить про його седативну дію та співпадає з результатами дослідження психотропних властивостей пептидів [16]. Референс-препарат проявив лише тенденцію до нормалізації зазначених показників. Вегетативний супровід емоційних реакцій не змінився в жодній групі тварин, за винятком підвищення кількості дефекацій під дією пептиду КК-1 порівняно з контрольною патологією, що за даними літератури [15, 17] є проявом збільшення емоційної лабільності щурів за умов стресу або активації вегетативної нервової системи.

Аналіз результатів тесту «піднесений хрестоподібний лабіринт» свідчить про значне підвищення тривожності щурів на фоні гострого холодового стресу (табл. 4). У тварини групи контрольної

патології спостерігали скорочення латентного періоду входу до темної камери в 8,9 разу, зменшення часу знаходження в освітлених рукавах у 11,6 і збільшення часу перебування в темних рукавах у 1,1 разу (усі без винятку щури відразу втікали в темний рукав та не виходили з нього протягом усього часу дослідження). Пептиди КК-1, КК-5 та Семакс чинили виразну анксиолітичну дію, вірогідно відновлюючи основні маркери тривожності в тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту: збільшувався латентний період входу до темної камери під впливом пептиду КК-1 у 25,6 разу, пептиду КК-5 – у 22,9 разу, Семаксу – в 27 разів, значно подовжувався час перебування в освітлених рукавах в 40, 31 та 27 разів та зменшувався час знаходження в темних рукавах в 1,4; 1,3 та 1,2 разу відповідно. Такий характер змін зазначених показників є результатом підвищення поведінкової адаптації щурів

Таблиця 4

Показники поведінки щурів у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту за умов холодового стресу та впливу пептидів ($M \pm m$, $n = 6$)

Показник (за 5 хв)	Група тварин				
	інтактний контроль	контроль-на патологія	пептид КК-1	пептид КК-5	Семакс
Латентний період входу до темної камери, с	19,40 ± 10,53	2,17 ± 0,98*	55,50 ± 36,08#	49,67 ± 26,17#	58,67 ± 30,21#
Час перебування в освітлених рукавах, с	25,20 ± 14,39	2,17 ± 0,98*	87,83 ± 45,89#	67,33 ± 25,56#	58,67 ± 30,21#
Час перебування в темних рукавах, с	274,80 ± 4,39	297,83 ± 0,98*	212,17 ± 45,89#	232,67 ± 25,56#	241,33 ± 30,21#
Кількість відвідувань освітлених рукавів	0,40 ± 0,24	0 ± 0	0,67 ± 0,33	0,83 ± 0,31#	0,50 ± 0,22
Кількість відвідувань темних рукавів	1,20 ± 0,20	1,0 ± 0	1,33 ± 0,21	1,83 ± 0,65	1,0 ± 0
Кількість відвідувань центрального майданчика	0,40 ± 0,24	0 ± 0	0,67 ± 0,33	0,67 ± 0,67	0 ± 0
Вегетативний супровід емоційних реакцій:					
болюси,	0 ± 0	0 ± 0	0,33 ± 0,21	0 ± 0	0,33 ± 0,33
уринації,	0,60 ± 0,24	0,50 ± 0,22	0,17 ± 0,17	0,17 ± 0,17	0 ± 0*
сума	0,60 ± 0,24	0,50 ± 0,22	0,50 ± 0,34	0,17 ± 0,17	0,33 ± 0,33

Примітка. *Відмінності, статистично значущі проти інтактного контролю ($p < 0,05$), #відмінності, статистично значущі проти контрольної патології ($p < 0,05$), n – кількість тварин у групі.

**Фізична витривалість щурів на моделі примусового плавання
з навантаженням і впливом пептидів після гострого холодового стресу
та впливу пептидів ($M \pm m$, $n = 6$)**

Група тварин	Час настання повного стомлення, хв
Інтактний контроль	$2,26 \pm 11,27$
Контрольна патологія	$1,27 \pm 0,101^*$
Пептид КК-1	$2,26 \pm 0,268^{\#}$
Пептид КК-5	$3,620 \pm 0,478^{*/\#/@}$
Семакс	$2,550 \pm 0,206^{\#}$

Примітка. *Відмінності, статистично значущі проти інтактного контролю ($p < 0,05$), $^{\#}$ відмінності, статистично значущі проти контрольної патології ($p < 0,05$), $^@$ відмінності, статистично значущі проти групи тварин, яка отримувала пептид КК-1, n – кількість тварин у групі.

після гострого стресу та проявом протитривожного ефекту речовин, що його виявлено в тварин інтактного контролю [17]. Пептид КК-5 також збільшував кількість відвідувань освітлених рукавів, що свідчить про активізацію дослідницької діяльності та прояв анксиолітичної дії. За протитривожними властивостями пептиди не поступаються препарату порівняння.

Гострий холодовий стрес знижував фізичну витривалість щурів у 1,8 разу за примусового плавання з навантаженням (табл. 5). Олігопептиди та Семакс чинили позитивний вплив на цей показник. Пептид КК-1 збільшував термін настання втоми в 1,8 разу, пептид КК-5 – у 2,9 разу, референс-препарат – у 2,0 разу. За позитивним впливом на цей показник пептиди не поступаються препарату порівняння. Однак актопротекторні властивості пептиду КК-5 вірогідно вищі порівняно як з пептидом КК-1, так і з інтактним контролем.

Таким чином, результати дослідження впливу пептидів на показник ректальної температури, поведінкові тести, тривожність і фізичну витривалість на тлі гострого холодового стресу свідчать про їхні високі стреспротекторні та фригопротекторні властивості. Попередження розвитку гіпотермії (відновлення ректальної температури) запобігає подальшим порушенням з боку нервової системи. Так, пептиди КК-1 і КК-5 нормалізують поведінкові реакції в тесті відкритого поля, що корелює з виразними анксиолітичними властивостями за тестом піднесеного хрестоподібного лабіринту. На тлі гострої гіпотермії пептидам притаманні виразні актопротек-

торні властивості за примусового плавання з навантаженням. Враховуючи результати попередніх досліджень [13, 17, 18], а також встановлену стреспротекторну та фригопротекторну дії на моделі гострого холодового стресу, доцільним є подальше поглиблене доклінічне вивчення пептидів КК-1 і КК-5 як перспективних стреспротекторів.

Висновки

1. Пептиди – гомологи фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ під шифрами КК-1 і КК-5 на фоні гострого холодового стресу – попереджають зниження ректальної температури щурів, не поступаючись Семаксу.
2. Пептиди КК-1 і КК-5 на фоні гострого холодового стресу нормалізують поведінкові та емоційні реакції щурів за результатами тесту «відкритого поля», перевершуючи ефект Семаксу, який лише виявив тенденцію до відновлення зазначених показників.
3. Пептиди КК-1 і КК-5 за тестом «піднесеного хрестоподібного лабіринту» виявляють виразний протитривожний ефект на рівні референс-препарату після гострого холодового стресу.
4. На моделі примусового плавання з навантаженням пептиди КК-1 і КК-5 підвищують фізичну витривалість щурів на рівні Семаксу. Пептид КК-5 за збільшенням часу настання повного стомлення перевершував пептид КК-1.
5. Результати проведених досліджень свідчать про потужні стреспротекторні та фригопротекторні властивості пептидів КК-1 і КК-5.

1. Киричек Л. Т. Лекарственный антистресс в эксперименте (иммобилизация, травма, воспаление) / Л. Т. Киричек, А. В. Перепилица, Р. О. Кальчук. – Харьков : ИПП «Контраст», 2016. – 104 с.
2. Киричек Л. Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике / Л. Т. Киричек. – Харьков : ИПП «Контраст», 2008. – 304 с.
3. Воронина Т. А. Оксидативный стресс и антиоксиданты при экстремальных состояниях, сопровождающихся нейродегенерацией / Т. А. Воронина // Фармакология регуляторных нейропептидов. Российская научная конференция, посвященная 125-летию академика С. В. Аничкова : матер. конф. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Спецвыпуск 2, Т. 15. – С. 13–14.
4. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – Москва : Медгиз, 1960. – 256 с.
5. Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів: методичні рекомендації / Л. В. Яковлева, О. Я. Міщенко, Ю. Б. Лар'яновська [та ін.]. – Київ, 2009. – 35 с.
6. Дмитриев А. Холодовые и тепловые травмы / А. Дмитриев // Гражданская защита. – 2012. – № 3. – С. 56–58.
7. Шигеев В. Б. Холодовая смерть / В. Б. Шигеев, С. В. Шигеев, Е. М. Колударова. – Москва : Новости, 2004. – 184 с.
8. Шабанов П. Д. Кортиколибериновые механизмы расширенной миндалины и гипоталамуса: участие в формировании стресса, подкрепления и действия наркогенов / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев // III Съезд фармакологов России : матер. съезда. Журнал психофармакологии и биологической наркологии. – 2007 – Спец. вып. (сент.), Ч. 2. – С. 2011.
9. Regulation of ACTH secretion: variations on a theme of B / M. F. Dallman, S. F. Akana, C. S. Cascio [et al.] // Recent. Prog. Horm. Res. – 1987. – V. 43. – P. 113–173.
10. Стресспротекторные свойства олигопептидов-гомологов фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ / О. В. Кудина, С. Ю. Штрыголь, Ю. Б. Ларьяновская [и др.] // Фармакология регуляторных нейропептидов. Российская научная конференция, посвященная 125-летию академика С. В. Аничкова : матер. конф. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Спецвыпуск 2, Т. 15. – С. 39.
11. Бондарев Е. В. Влияние глюкозамина гидрохлорида на показатели углеводного обмена при острой холодовой травме у крыс / Е. В. Бондарев // Теоретическая и экспериментальная медицина, общественное здравоохранение, профилактика здорового образа жизни. – 2015. – № 1 (70). – С. 22–27.
12. Стресспротекторная активность синтетического пептида CH₃CO-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (протектина) / Ю. А. Ковалицкая, В. Б. Садовников, Ю. А. Золотарев [и др.] // Биоорганическая химия. – 2009. – № 4. – С. 493–500.
13. Кудіна О. В. Фармакологічне дослідження антиоксидантних властивостей нових олігопептидів – аналогів фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ на моделі гострого іммобілізаційного стресу / О. В. Кудіна, С. Ю. Штриголь, О. О. Колобов // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів. VI Науково-практична конференція з міжнародною участю: матер. конф. – 2016. – Тернопіль, 2016. – С. 334–335.
14. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекоменд.; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ : ВД «Авіцена», 2001. – 527 с.
15. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств; под ред. А. Н. Миронова. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.
16. Фармакологическая коррекция утомления / Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, В. Ф. Катков [и др.]. – Москва : Медицина, 1984. – 207 с.
17. Дослідження психотропних властивостей та взаємодії з речовинами пригнічувальної дії нових олігопептидів, гомологічних первинній амінокислотній послідовності ділянки АКТГ₁₅₋₁₈ / Р. Д. Дейко, С. Ю. Штриголь, А. Н. Прусаков, О. О. Колобов // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – № 1 (36). – С. 14–20.
18. The screening study of stressprotective effect of new oligopeptides / O. V. Kudina, S. Yu. Shtrygol', V. V. Tsyvunin [et al.] // Topical issues of new drugs development. International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Students : abstracts. – Kharkiv, 2015. –P. 323.

О. В. Кудіна, С. Ю. Штриголь, О. О. Колобов

Доклінічне дослідження стресспротекторних властивостей олігопептидів – гомологів фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ на моделі гострого холодового стресу

Проведено вивчення впливу олігопептидів – гомологів фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ (лабораторні шифри КК-1, КК-5) на показники ректальної температури, поведінкові реакції, фізичну витривалість і тривожність за умов гострого холодового стресу в щурів (тварин розміщували в морозильній камері за температури -18 °C на 2 год).

Вплив пептидів на розвиток гіпотермії визначали за відновленням ректальної температури. Стреспротекторні властивості оцінювали за впливом на поведінкові реакції у тесті «відкрите поле» та тривожність тварин у тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт». Також вивчали вплив пептидів на фізичну витривалість на моделі примусового плавання з навантаженням (вантаж 7,5 % від маси тіла).

Олігопептиди – гомологи фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ і препарат порівняння «Семакс» попереджували розвиток гіпотермії, відновлюючи ректальну температуру.

У тесті «відкрите поле» олігопептиди вірогідно підвищували стресостійкість тварин, нормалізуючи поведінкові та емоційні реакції порівняно з тваринами групи контрольної патології. Результати цього тесту свідчать про виразні стреспротекторні властивості пептидів, на відміну від Семаксу, який викликав лише тенденцію до нормалізації стану центральної нервової системи тварин.

У тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт» встановлено стресогенний вплив гострого холодового стресу, про що свідчить скорочення латентного періоду входу до темної камери, зменшення часу знаходження в освітлених рукавах та збільшення часу перебування в темних рукавах. Пептиди КК-1, КК-5 і Семакс чинили виразну анксиолітичну дію, вірогідно відновлюючи основні маркери тривожності в тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт».

Стреспротекторні властивості пептидів і препарату порівняння підтверджуються вірогідним підвищенням адаптаційних можливостей щурів за примусового плавання з навантаженням.

Таким чином, олігопептиди – гомологи фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ під шифрами КК-1 і КК-5 виявляють виразні фригопротекторні та стреспротекторні властивості за умов гострого холодового стресу.

Ключові слова: стреспротектори, олігопептиди, холодовий стрес

О. В. Кудина, С. Ю. Штрыголь, А. А. Колобов

Доклиническое изучение стресспротекторных свойств олигопептидов – гомологов фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ на модели острого холодового стресса

Проведено изучение влияния олигопептидов – гомологов фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ (лабораторные шифры КК-1, КК-5) на показатели ректальной температуры, поведенческие реакции, физическую выносливость и тревожность крыс в условиях острого холодового стресса (животных помещали в морозильную камеру при температуре -18 °C на 2 ч).

Влияние пептидов на развитие гипотермии определяли по восстановлению ректальной температуры. Стресспротекторные свойства оценивали по влиянию на поведенческие реакции в тесте «открытое поле» и тревожность животных – в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Также изучали влияние пептидов на физическую выносливость на модели принудительного плавания с нагрузкой (груз 7,5 % от массы тела).

Олигопептиды – гомологи фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ и препарат сравнения «Семакс» предупреждали развитие гипотермии, восстанавливая ректальную температуру.

В тесте «открытое поле» олигопептиды достоверно повышали стрессостойкость животных, нормализуя поведенческие и эмоциональные реакции в сравнении с животными группы контрольной патологии. Результаты этого теста свидетельствуют о выраженных стресспротекторных свойствах пептидов в отличие от референс-препарата Семакса, который выявил лишь тенденцию к нормализации состояния центральной нервной системы животных.

По тесту «приподнятый крестообразный лабиринт» установлено стрессогенное влияние острого холодового стресса, о чем свидетельствует сокращение латентного периода входа в темную камеру, уменьшение времени нахождения в освещенных рукавах и увеличение времени пребывания в темных отсеках. Пептиды КК-1, КК-5 и Семакс оказывали выраженное анксиолитическое действие, достоверно восстанавливая маркеры тревожности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт».

Стресспротекторные свойства пептидов и препарата сравнения подтверждаются достоверным повышением адаптационных возможностей крыс в условиях принудительного плавания с нагрузкой.

Таким образом, олигопептиды – гомологи фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ под шифрами КК-1 и КК-5 проявляют фригопротекторные и стресспротекторные свойства в условиях острого холодового стресса.

Ключевые слова: стресспротекторы, олигопептиды, холодовый стресс

O. V. Kudina, S. Yu. Shtrygol', A. A. Kolobov

Preclinical investigation of stress-protective properties of oligopeptides – homologs of the ACTH₁₅₋₁₈ fragment on the model of acute cold stress

The influence of oligopeptides – homologues of the ACTH₁₅₋₁₈ fragment (laboratory ciphers КК-1, КК-5) on the rectal temperature, behavioral responses, physical endurance and anxiety of the rats under the influence of acute cold stress (animals were placed in a freezer at -18 °C for 2 h).

The effect of the peptides on the development of hypothermia was determined by restoring rectal temperature. Stress-protective properties were evaluated by the effect on behavioral responses in the «open field» test and anxiety of animals in the «elevated cross-shaped labyrinth» test. The effect of peptides on physical endurance on the forced-swim model with a load (weight 7,5 % of body weight) was studied also.

Oligopeptides – homologues of the ACTH₁₅₋₁₈ fragment and Semax prevented the development of hypothermia, restoring the rectal temperature.

Oligopeptides significantly increased the stress resistance of the animals, marked normalizing behavioral and emotional responses in the comparison with the control pathology group in the «open field» test. The results of this test indicate marked stress-protective properties of peptides, in contrast to the reference preparation Semax, which showed only a tendency to the normalization the state of the central nervous system of the animals.

According to the test of the «elevated cross-shaped labyrinth», a stressful influence of acute cold stress was established, as evidenced by a reduction in the latent period of entry into the dark chamber, a decrease in the time spent in clarified arms and an increase in the time spent in dark compartments. Peptides KK-1, KK-5 and Semax exerted a marked anxiolytic effect, reliably restoring the anxiety markers in the test of an «elevated cross-shaped labyrinth».

The stress-protective properties of peptides and the reference preparation are confirmed by a significant increase in the adaptive capacity of rats when the forced swimming with a load.

Thus, the oligopeptides – homologs of the ACTH₁₅₋₁₈ fragment under the codes KK-1 and KK-5 exhibit frigoprotective and stress-protective properties on the model of acute cold stress.

Key words: stressprotectors, oligopeptides, cold stress

Надійшла: 21 лютого 2018 р.

Контактна особа: Кудіна О. В., Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 57 706 35 81.