



---

# CONTENT

---

## CONTEMPORARY ASPECTS OF NEUROPHARMACOLOGY

- Bila Yu. V., Belenichev I. F., Kamyshnyi O. M.* Peculiarities of the Hif-1 $\alpha$  and Hif-3 $\alpha$  expression violation in acute cerebral circulatory disorders and administration of HSP<sub>70</sub> modulators ..... 3
- Kabachna I. V., Drogovoz S. M., Kabachnyy V. I.* Investigation of analeptic activity of sulfur- and nitrogen- containing heterocycles derivatives on the model of propofol anesthesia ..... 10

## IN SCIENTIFIC LABORATORIES

- Grydina T. L., Fedchuk A. C., Basok S. S., Shitikova L. I., Hruzevskij A. A., Artemenko A. G., Kuz'min V. E.* Detection of anti-influenza activity of benzoimidazoles ..... 16
- Ivantsyk L. B., Drogovoz S. M., Gerbina N. A., Taran A. V.* The pharmacological properties of the new combined ointment with aethonium ..... 24
- Podolsky I. M., Shtrygol' S. Yu.* The study of noradrenergic mechanisms of the analgesic action of atristamine ..... 31
- Suvorova Z. S., Vrynchanu N. A.* Antifungal activity of the compound KVM-194 in a model of infection of nail plate samples by *Aspergillus niger* ..... 37
- Tovchiga O. V., Laryanovska Yu. B., Shtrygol' S. Yu.* The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) preparations on the efficacy and safety of allopurinol in the experiment ..... 43
- Tovchiga O. V., Shtrygol' S. Yu., Gorbach T. V., Deiko R. D., Tsyvunin V. V.* Psychotropic and metabolic effects of goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) preparations and metformin in alloxan-induced diabetic mice ..... 55
- Tryhubchak O. V., Furdela M. Ya., Volska A. S., Kurylo Kh. I.* Study of the effectiveness of «Combiderm» tablets in experimental acute peptic ulcer of the stomach ..... 67

## CLINICAL PHARMACOLOGY

- Pakholchuk O. P.* Short-term results of the pharmacotherapy of the skin food hypersensitivity symptoms in children ..... 73

## CURRENT ISSUES OF DRUG TOXICOLOGY

- Shayakhmetova G. M.* Comparative evaluation of the effect of antituberculosis drugs on CYP2E1 expression and state of spermatogenic epithelium when administered to male rats in two combinations containing ethambutol or streptomycin ..... 79

## ISSUES OF PHARMACY, PHARMACEUTICAL MARKET, PHARMACOECONOMICS

- Zalygina I. V., Podpletnya H. A., Slesarchuk V. U., Sokolova K. V.* Obtaining of thick extracts from immature walnut fruit and researching the quantitative content of Yuglon in their compositions ..... 86
- Shapovalova N. V., Tarnavska M. I., Smetanina K. I.* Prospects of the use of plant medicines for prevention and treatment of obesity ..... 94

- PERSONALITIES** ..... 102
-

## 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

№ 3(59)/2018

ISSN 2524-2563 (Online)

ISSN 2227-7943 (Print)

## ЗМІСТ

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ

- Біла Ю. В., Беленичев И. Ф., Камышный А. М.* Особенности нарушения экспрессии матричной РНК Hif-1 $\alpha$  и Hif-3 $\alpha$  в условиях острого нарушения мозгового кровообращения и на фоне применения модуляторов HSP<sub>70</sub>..... 3
- Кабачна І. В., Дроговоз С. М., Кабачний В. І.* Дослідження аналептичної активності похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів на моделі пропофолового наркозу ..... 10

### У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

- Гридіна Т. Л., Федчук А. С., Басок С. С., Шитикова Л. І., Грузевський О. А., Артеменко А. Г., Кузьмін В. Є.* Виявлення протигрипозної активності бензімідазолів ..... 16
- Іванцик Л. Б., Дроговоз С. М., Гербіна Н. В., Таран А. В.* Фармакологічні властивості нової комбінованої мазі з етонієм ..... 24
- Подольський І. М., Штриголь С. Ю.* Дослідження норадренергічних механізмів анальгетичної дії атристаміну..... 31
- Суворова З. С., Вринчану Н. О.* Антифунгальна дія сполуки KBM-194 на моделі інфікування зразків нігтьових пластинок *Aspergillus niger*..... 37
- Товчига О. В., Лар'яновська Ю. Б., Штриголь С. Ю.* Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) на ефективність і безпечність алопуринолу в експерименті ..... 43
- Товчига О. В., Штриголь С. Ю., Горбач Т. В., Дейко Р. Д., Цивунін В. В.* Психотропні та метаболічні ефекти препаратів яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) і метформіну в мишей з алоксановим діабетом..... 55



*Тригубчак О. В., Фурдела М. Я., Вольська А. С., Курило Х. І.* Дослідження ефективності таблеток «Комбідерм» за умов експериментальної гострої виразки шлунка ..... 67

## **КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ**

*Пахольчук О. П.* Короткострокові результати фармакотерапії в дітей з симптомами харчової гіперчутливості на шкірі ..... 73

## **АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ**

*Шаяхметова Г. М.* Порівняльна оцінка впливу протитуберкульозних лікарських засобів на експресію CYP2E1 і стан сперматогенного епітелію за умов введення щурам-самцям у двох комбінаціях, що містять етамбутол або стрептоміцин ..... 79

## **ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИКИ, ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ, ФАРМАКОЕКОНОМІКИ**

*Залигіна Є. В., Подплетня О. А., Слесарчук В. Ю., Соколова К. В.* Отримання густих екстрактів з незрілих плодів горіха волоського та дослідження кількісного вмісту юглону в їхньому складі ..... 86

*Шаповалова Н. В., Тарнавська М. І., Сметаніна К. І.* Перспективи використання засобів рослинного походження для профілактики та лікування ожиріння ..... 94

## **ОСОБИСТОСТІ**

Олександр Олександрович Цуркан. До 80-річчя від дня народження ..... 102

**СОДЕРЖАНИЕ** ..... 103

**CONTENT** ..... 104

## СОДЕРЖАНИЕ

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ

<i>Била Ю. В., Беленичев И. Ф., Камышный А. М.</i> Особенности нарушения экспрессии матричной РНК Hif-1 $\alpha$ и Hif-3 $\alpha$ в условиях острого нарушения мозгового кровообращения и на фоне применения модуляторов HSP <sub>70</sub> .....	3
<i>Кабачная И. В., Дрогвоз С. М., Кабачный В. И.</i> Исследование аналептической активности производных серо- и азотсодержащих гетероциклов на модели пропофолового наркоза .....	10

### В НАУЧНЫХ ЛАБОРАТОРИЯХ

<i>Гридина Т. Л., Федчук А. С., Басок С. С., Шитикова Л. И., Грузевский А. А., Артеменко А. Г., Кузьмин В. Е.</i> Выявление противогриппозной активности бензимидазолов .....	16
<i>Иванцык Л. Б., Дрогвоз С. М., Гербина Н. А., Таран А. В.</i> Фармакологические свойства новой комбинированной мази с этонием .....	24
<i>Подольский И. Н., Штрыголь С. Ю.</i> Исследование норадренергических механизмов анальгетического действия атристамина .....	31
<i>Суворова З. С., Врынчану Н. А.</i> Антифунгальное действие соединения KBM-194 на модели инфицирования образцов ногтевых пластинок <i>Aspergillus niger</i> .....	37
<i>Товчига О. В., Ларьяновская Ю. Б., Штрыголь С. Ю.</i> Влияние препаратов сноты обыкновенной ( <i>Aegorodium podagraria</i> L.) на эффективность и безопасность аллопуринола в эксперименте .....	43
<i>Товчига О. В., Штрыголь С. Ю., Горбач Т. В., Дейко Р. Д., Цывунин В. В.</i> Психотропные и метаболические эффекты препаратов сноты обыкновенной ( <i>Aegorodium podagraria</i> L.) и метформина у мышей с аллоксановым диабетом .....	55
<i>Тригубчак О. В., Фурдела М. Я., Вольская А. С., Курило Х. И.</i> Исследование эффективности таблеток «Комбидерм» при экспериментальной острой язве желудка .....	67

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

<i>Пахольчук О. П.</i> Краткосрочные результаты фармакотерапии у детей с симптомами пищевой гиперчувствительности на коже .....	73
---	----

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

<i>Шаяхметова А. М.</i> Сравнительная оценка влияния противотуберкулезных лекарственных средств на экспрессию CYP2E1 и состояние сперматогенного эпителия при введении крысам-самцам в двух комбинациях, содержащих этамбутол или стрептомицин .....	79
--	----

### ВОПРОСЫ ФАРМАЦЕВТИКИ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА, ФАРМАКОЭКОНОМИКИ

<i>Залыгина Е. В., Подплетняя Е. А., Слесарчук В. Ю., Соколова Е. В.</i> Получение густых экстрактов из незрелых плодов ореха грецкого и исследование количественного содержания юглона в их составе .....	86
<i>Шаповалова Н. В., Тарнавская М. И., Сметанина Е. И.</i> Перспективы применения препаратов растительного происхождения для профилактики и лечения ожирения .....	94

<b>ЛИЧНОСТИ</b> .....	102
-----------------------	-----

О. В. Товчига<sup>1</sup>, С. Ю. Штриголь<sup>1</sup>, Т. В. Горбач<sup>2</sup>,  
Р. Д. Дейко<sup>1</sup>, В. В. Цивунін<sup>1</sup>

## Психотропні та метаболічні ефекти препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) і метформіну в мишей з алоксановим діабетом

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет

**Ключові слова:** яглиця звичайна  
(*Aegopodium podagraria* L.), алоксан,  
метформін, сечова кислота, психотропні  
ефекти

Серед речовин рослинного походження з сприятливою метаболічною, у тому числі протидіабетичною активністю, важливе місце займають гідроксикоричні кислоти. Вони є діючими речовинами низки лікарських рослин, а також обумовлюють позитивні ефекти вживання кави, а саме зменшення ризику діабету 2 типу [1] та активно досліджуються на доклінічному етапі [2]. Ці речовини є одними з основних компонентів яглиці звичайної (ЯЗ, *Aegopodium podagraria* L., *Apiaceae*). Водний екстракт і настойка ЯЗ чинять захисну дію за алоксанового діабету (АД) у мишей [3, 4]. Настойка ЯЗ особливо виразно нормалізує обмін вуглеводів і ліпідів, а також чинить пермісивний ефект щодо ефектів метформіну [4, 5], що дозволяє зменшити його ефективну дозу. Доцільність комбінованого застосування синтетичних протидіабетичних засобів і гідроксикоричних кислот доведено в багатьох роботах: хлорогенова та ферулова кислоти виявляють синергічну дію з метформіном відносно захоплення глюкози м'язами через різні відносно РІ-3-кінази механізми [6], синергізм ферулової кислоти з метформіном, що дозволив чотириразово зменшити його дозу, доведено *in vivo* [7].

Крім здатності до нормалізації обміну вуглеводів і ліпідів, гідроксикоричним кислотам притаманна сприятлива психотропна активність [8], яку також верифіковано в тварин з діабетом [9]. У

препаратів ЯЗ встановлені помірно виражені психотропні ефекти (залежні від статі тварин і дози препаратів), у тому числі зменшення депресивності та тривожності на тлі екстракту [10].

Враховуючи вищевикладене, було доцільним визначити вплив екстракту та настойки ЯЗ на стан центральної нервової системи (ЦНС) у тварин з АД. Крім того, АД характеризується гіпоурикемією [11], яка в попередніх досліджах менш виразно виявлялася на тлі настойки ЯЗ [3]. Водночас у препаратів ЯЗ встановлена здатність інгібувати ксантиноксидазу (КСО) [12], тому стан пуринового обміну в тварин з АД потребує подальшого вивчення, зокрема з огляду на те, що гіпоурикемія не є індиферентною для ЦНС [13], а у гідроксикоричних кислот встановлено безпосередній вплив на пуринергічні процеси в гризунів з діабетом [14].

**Мета дослідження** – визначити вплив екстракту та настойки ЯЗ на стан ЦНС і пуриновий обмін у мишей з АД.

**Матеріали та методи.** Досліди проведено на рандомбредних мишах-самцях вихідною масою 19–26 г з дотриманням правил Європейської конвенції щодо захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, за схвалення комісії НФаУ з біоетики.

Для відтворення моделі алоксан вводили одноразово підшкірно після позбавлення тварин їжі в дозі 200 мг/кг, використаній у попередніх досліджах [3]. На 3 добу відбирали мишей з глікемією понад 10 ммоль/л і розподіляли на 6 груп, які не відрізнялися за глікемією ( $n = 6-10$ ): модельна патологія (АД); АД + метформін у дозі 125 мг/кг; АД +

екстракт ЯЗ, 1 г/кг; АД + настояйка ЯЗ, 1 мл/кг; АД + метформін у дозі 125 мг/кг + настояйка ЯЗ, 1 мл/кг; АД + метформін у дозі 125 мг/кг + екстракт ЯЗ, 1 г/кг.

Використано також групу інтактного контролю (ІК), якій вводили 0,9 % розчин натрію хлориду, а також групу додаткового контролю (миші, у яких на 3 добу після введення алоксану глікемія не перевищувала 10 ммоль/л, отже, можна було очікувати загальнотоксичні ефекти алоксану, у тому числі на ЦНС і пуриновий обмін, за меншої виразності порушень обміну вуглеводів). Настояйку, позбавлену спирту, водний розчин екстракту та суспензію метформіну (об'єм рідини в усіх випадках був однаковим) вводили щоденно внутрішньошлунково (інтервал між введеннями метформіну та препаратів ЯЗ становив не менш ніж 30 хв для мінімізації впливу на фармакокінетику), миші груп МП і контролю отримували відповідну кількість води. Дози препаратів ЯЗ обрано, виходячи з результатів попередніх досліджень [3–5, 12], дозу метформіну – як субтерапевтичну, що використовується в експерименті на мишах з АД [15].

На 17 день через 30 хв після введення препаратів визначали поведінкові реакції в тесті відкритого поля, на 18 день – тривожність у піднесеному хрестоподібному лабіринті (ПХЛ), на 19 день – депресивність у тесті поведінкового відчаю, на 20 день – когнітивні функції в тесті екстраполяційного вивільнення [16], характеристику методів наведено в роботі [10]. На 24 день після введення останньої дози препаратів наркотизованих тварин виводили з досліду, у гепаринізованій плазмі крові визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом, сечової кислоти (СК) – уриказним методом (набори ТОВ «СпайнЛаб»), у тканинах печінки вимірювали вміст глікогену [17], кількість СК і активність КСО за методикою [18], розглянутою в роботі [12], яка передбачає визначення кількості утвореної СК на тлі блокування урикази. Уміст білка в гомогенатах визначали за методом Лоурі. У тканинах мозку досліджували вміст ГАМК, аспарагінової, глута-

мінової кислот методом високовольтного електрофорезу [19].

Обраховано медіани, 25 і 75 % процентилі, крім того надано середні арифметичні та їхні стандартні помилки ( $M \pm m$ ). Центральні тенденції незалежних виборок порівнювали за критерієм U Манна-Уїтні, зв'язок між показниками – за коефіцієнтом кореляції Спірмена  $\rho$ .

**Результати та їх обговорення.** Діабетогенна дія алоксану була активнішою, ніж у попередніх дослідях: глікемія на 3 добу сягала ( $21,7 \pm 0,9$ ) ммоль/л, на 24 добу в групі МП – ( $23,3 \pm 2,9$ ) ммоль/л. Метформін суттєво не впливав на вміст глюкози в крові, що є очікуваним, виходячи з характеристики дози як субтерапевтичної [15]. Настояйка зменшувала глікемію до ( $18,2 \pm 2,7$ ) ммоль/л, за її поєднання з метформіном – до ( $14,0 \pm 2,5$ ) ммоль/л ( $p < 0,05$  відносно показників групи МП і монотерапії метформіном). На тлі комбінації екстракту з метформіном таких явищ не спостерігали, що відповідає попереднім результатам за умов порушень обміну ліпідів і вуглеводів [20].

Виразні метаболічні порушення в тварин з АД закономірно супроводжувалися змінами з боку ЦНС. Так, у тесті відкритого поля в мишей з АД зменшувалася дослідницька активність (табл. 1, за кількістю досліджених отворів) і зростала кількість актів грумінгу. Ці порушення виявлялися на рівні тенденції в групі додаткового контролю та сягали високодостовірного рівня в тварин з найвищим рівнем глікемії (група МП). Вертикальний компонент рухової активності (кількість стійок) мав тенденцію до зниження в цій групі, що відповідає наявним у літературі відомостям [21, 22]. Решта показників (табл. 1) суттєво не змінювалася. Настояйка ЯЗ (1 мл/кг) збільшувала рухову активність (горизонтальний компонент, достовірно відносно показника ІК і чітка тенденція ( $p = 0,075$ ) відносно даних групи МП). Показник дослідницької активності (за кількістю досліджених отворів) у цій групі був найвищим серед груп мишей з АД і не мав достовірних відмінностей з показником групи ІК ( $p = 0,1$ ), за рахунок цього дещо зростала сума

Таблиця 1

Поведінкові реакції мишей-самців з алоксановим діабетом у тесті відкритого поля за курсового введення препаратів яглиці звичайної та метформіну,  $Q_{50}$  ( $Q_{25}-Q_{75}$ ),  $M \pm m$ ,  $n = 5-10$

Група тварин		Інтактний контроль	Додатковий контроль	Алоксановий діабет (модельна патологія)	Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг	Алоксановий діабет + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	Алоксановий діабет + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг
Рухова активність	Кількість квадратів	47 (45-56) 55,0 ± 6,2	48 (40-72) 57,0 ± 10,0	52 (37-72) 56,0 ± 7,6	62 (59-63)* 66,0 ± 5,8	62 (52-84) 74,0 ± 17,0	76 (64-94)* 78,0 ± 9,8	71 (63-76) 64,0 ± 9,0	57 (48-71) 61,0 ± 8,7
	Кількість стійок	10 (4-14) 9,0 ± 1,6	11 (7-13) 9,0 ± 1,9	7 (2-9) 6,0 ± 1,3	13 (10-16)### 14 ± 1,5	12 (7-18) 13,0 ± 4,8	9 (5-13) 9,0 ± 2,2	15 (10-18)* 13,0 ± 2,1	15 (10-15)## 14,0 ± 2,3
Кількість досліджених отворів		33 (27-40) 33,0 ± 2,4	27 (18-32) 25,0 ± 3,1	21 (19-23)*** 22,0 ± 1,9	23 (22-28)** 23 ± 2,6	24 (21-25)* 23,0 ± 2,7	28 (23-30) 26,0 ± 3,2	24 (21-28)* 23,0 ± 2,9	17 (16-19)*** 19,0 ± 2,4
Емоційні та вегетативні реакції	Грумінг	0 (0-0) 0,2 ± 0,1	1,0 (0-1,0) 0,6 ± 0,2	1,0 (0,3-1,0)** 0,8 ± 0,2	0 (0-0)* 0,2 ± 0,2	0,5 (0-1,3) 0,8 ± 0,5	0 (0-1,0) 0,4 ± 0,2	0 (0-0,8) 0,3 ± 0,2	0 (0-1,0) 0,4 ± 0,2
	Кількість болюсів	0 (0-0) 0,2 ± 0,1	0,5 (0-1,3) 0,8 ± 0,3	0 (0-0,8) 0,3 ± 0,2	0,5 (0-1,0) 0,8 ± 0,5	0,5 (0-1,3) 0,8 ± 0,5	0 (0-0,5) 0,5 ± 0,3	0 (0-0) 0	1,0 (0-1,0) 0,8 ± 0,4
Сума всіх видів активності		94 (83-104) 98,0 ± 7,9	91 (69-117) 93,0 ± 14,0	80 (65-103) 85,0 ± 10,0	99 (94-104) 104,0 ± 7,2	99 (76-133) 111,0 ± 23,0	107 (89-141) 115,0 ± 1,0	110 (94-115) 100,0 ± 9,6	93 (74-120) 95,0 ± 11,0

Примітка. \*\*Статистично значущі відмінності з інтактним контролем ( $p < 0,02$ ); \*\*\*статистично значущі відмінності з інтактним контролем ( $p < 0,01$ ); \*статистично значущі відмінності з показником групи МП ( $p < 0,05$ ); #статистично значущі відмінності з показником групи МП ( $p < 0,02$ ); ###статистично значущі відмінності з показником групи МП ( $p < 0,01$ ).

показників активності. Кількість активних грумінгів в усіх групах лікованих тварин достовірно не відрізнялася від даних ІК, а на тлі метформіну (125 мг/кг) вона достовірно знижена порівняно з показником групи МП. Метформін не впливав на дослідницьку активність, збільшував рухову активність і відновлював вертикальний компонент рухової активності. Останній ефект був наявним і на тлі комбінацій метформі-

ну з настойкою та екстрактом ЯЗ. Зростання рухової активності тварин за поєднання настойки з метформіном не відбувалося (на відміну від ефекту настойки *per se*), за показником дослідницької активності не було розбіжностей з іншими групами. Важливо, що на тлі комбінації з настойкою знижувалася виразність емоційних і вегетативних реакцій, поряд зі зменшенням кількості активних грумінгів спостерігали тенден-



ція до зниження кількості болюсів ( $p = 0,05$  порівняно з показником групи додаткового контролю). Екстракт *per se* суттєво не впливав на результати тесту відкритого поля, за поєднання його з метформіном вплив останнього на вертикальний компонент рухової активності зберігався.

У тесті ПХЛ у мишей з АД спостерігали нетиповий для даного виду зсув до більшого перебування тварин на світлі (за рахунок світлих компартментів, але не центрального майданчика), який ставав достовірним зі зростанням глікемії (рисунок). Усі препарати та комбінації не чинили суттєвого впливу на цей показник за наявності суттєвих міжіндивідуальних розбіжностей, особливо на тлі комбінації з екстрактом. Коефіцієнти кореляції «урикемія – час перебування на світлі» у групах додаткового контролю та МП сягали від’ємних достовірних значень, отже, більш суттєві поведінкові порушення розвивалися в мишей з найбільшою вираженістю гіпоурикемії. Латентний період входу до темного компартменту мав чітку тенденцію до збільшення в усіх групах тварин з АД (табл. 2), а також у групі додаткового контролю, наближення цього показника до такого інтактних мишей відбувалося в обох групах, лікованих настойкою. Частка тварин, які відразу відвідували світлий компартмент, тенденційно зростала в усіх групах тварин з АД, за виключен-

ням групи, що одержувала комбінацію з настойкою, яка усувала вплив метформіну на цей показник і наближала його до притаманного інтактним тваринам рівня. Латентний період входу до світлого компартменту зменшувався на тлі метформіну або настойки *per se*, поєднане введення цих препаратів, як і в попередньому випадку, приводило до нормалізації показника ( $p = 0,09$  відносно групи метформіну).

Зазначені зміни поведінкових реакцій у групі МП є неоднозначними, вони традиційно можуть трактуватися як ознаки зниження тривожності, хоча пригнічення еволюційно сформованої поведінки з переважанням більш безпечних місць перебування не можна вважати сприятливим. Можна відмітити відновлення поведінкових реакцій на тлі комбінації настойки з метформіном.

За даними літератури в тесті ПХЛ наявні класичні ознаки зростання тривожності в гризунів з діабетом (у тому числі зменшення часу перебування на світлі) як у ранні [23], так і в більш віддалені терміни [9, 22], хоча ці відмінності можуть бути частково пов’язаними з особливостями протоколів досліджень. Водночас тривалість першого перебування в темному компартменті як показник тривожності не лише не зменшувалась, але й достовірно зростала в групі МП (табл. 2). Метформін тенденційно зменшував цей показник, комбінація з екстрактом не

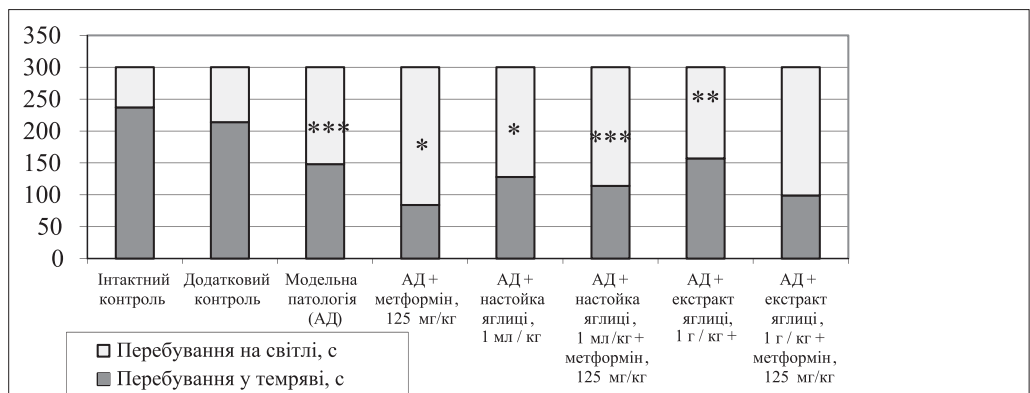


Рисунок. Структура перебування тварин у світлих і темних компартментах хрестоподібного піднесеного лабіринту за курсового введення препаратів яглиці звичайної та метформіну

Примітка. АД – алоксановий діабет, \*статистично значущі відмінності з інтактним контролем ( $p < 0,05$ ), \*\*статистично значущі відмінності з інтактним контролем ( $p < 0,02$ ), \*\*\*статистично значущі відмінності з інтактним контролем ( $p < 0,01$ ).



**Поведінкові реакції мишей-самців з алоксановим діабетом у хрестоподібному піднесеному лабіринті за курсового введення препаратів яглиці звичайної та метформіну,  $Q_{50}$  ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ),  $M \pm m$ ,  $n = 5-10$**

Показник \ Група тварин	Інтактний контроль	Додатковий контроль	Алоксановий діабет (модельна патологія)	Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг	Алоксановий діабет + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	Алоксановий діабет + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг
Латентний період входу до темного компартменту, с	3,0 (1,0–15,0) 13,0 ± 6,1	33 (1,8–53,0) 34,0 ± 12,0	33 (2,0–83,0) 42,0 ± 15,0	29 (24,0–60,0)** 41,0 ± 11,0	21 (2,0–40,0) 21,0 ± 11,0	5,0 (2,0–23,0) 15,0 ± 6,8	3,0 (2,0–24,0)^ 16,0 ± 9,6	20 (14,0–40,0) 27,0 ± 9,9
Частка мишей, які відразу відвідували світлий компартмент, %	30,0	62,5	50,0	100***	50,0	57,1	33,3^	60,0
Латентний період входу до світлого компартменту, с	20 (9–30) 23,0 ± 5,8	10 (2–30) 21,0 ± 9,3	14 (2–32) 18,0 ± 6,3	2 (2–3)*** 2,0 ± 0,4	9 (3–16) 10,0 ± 4,8	3 (2–10)** 8,0 ± 3,7	18 (5–25) 16,0 ± 5,0	4 (3–51) 25,0 ± 14,0
Час першого перебування в темному компартменті, с	13 (9–20) 33,0 ± 20,0	19 (12–34) 55,0 ± 34,0	22 (21–28)* 25,0 ± 2,7	18 (11–21) 15,0 ± 3,8	14 (13–16)### 15,0 ± 1,4	12 (11–19)# 23,0 ± 12,0	18 (12–21)# 16,0 ± 3,1	22 (16–30) 24,0 ± 7,6
Сумарна кількість відвідувань	27 (20–35) 27,0 ± 4,0	22 (17–26) 23,0 ± 4,0	34 (29–37) 32,0 ± 3,0	33 (32–35) 33,0 ± 2,0	42 (34–52)& 44,0 ± 7,0	28 (25–40) 32,0 ± 3,0	34 (27–44)&& 36,0 ± 5,0	17 (17–29)@ 20,0 ± 5,0

Примітка. \*Статистично значущі відмінності з інтактним контролем ( $p < 0,05$ ), \*\*статистично значущі відмінності з інтактним контролем ( $p < 0,02$ ), \*\*\*статистично значущі відмінності з інтактним контролем ( $p < 0,01$ ), &статистично значущі відмінності з показником групи додаткового контролю ( $p < 0,05$ ), #статистично значущі відмінності з показником групи МП ( $p < 0,05$ ), ##статистично значущі відмінності з показником групи МП ( $p < 0,02$ ), ^статистично значущі відмінності з показником тварин, що одержували метформін ( $p < 0,05$ ), @статистично значущі відмінності з показником тварин, що одержували екстракт ( $p < 0,05$ ), NS –  $p > 0,05$ .

змінювала його, проте у інших групах лікованих тварин він знижувався достовірно. Рухова активність у тесті ПХЛ тенденційно зростала в групі МП ( $p = 0,065$  відносно показника групи додаткового контролю) за рахунок більшої кількості відвідувань світлих компартментів та майданчика. Ці закономірності зберігалися в більшості лікованих мишей, на тлі екстракту *per se* рухова активність зростала особливо виразно (за рахунок усіх компартмен-

тів, у тому числі темних), що блокувалося за комбінованого введення з метформіном. Отже, комбінація з настойкою виявляла більш сприятливий вплив у тесті ПХЛ.

Щодо депресивності, то за критерієм часу нерухомого зависання вона достовірно збільшувалась у тварин як групи МП, так і додаткового контролю (табл. 3). Це повною мірою узгоджується з даними літератури [21, 24], причому відмічено, що зв'язок між гіперглікемією та зрос-

Таблиця 3

**Тривалість імобілізації мишей-самців з алоксановим діабетом у тесті «Підвішування за хвіст» за курсового введення препаратів яглиці звичайної та метформіну,  $Q_{50}$  ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ),  $M \pm m$ ,  $n = 5-9$**

Група	Час нерухомого зависання, с
Інтактний контроль	87 (82-118) 99,0 ± 11,0
Додатковий контроль	146 (128-160)** 140,0 ± 10,0
Алоксановий діабет (модельна патологія)	150 (146-164)*** 153,0 ± 10,0
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг	174 (145-176)*** 164,0 ± 8,3
Алоксановий діабет + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	98 (78-120)&# ^ 101,0 ± 15,0
Алоксановий діабет + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	97 (82-103)&##^#^ 92,0 ± 6,6
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	98 (76-134)# 110,0 ± 23,0
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	97 (95-102)&##^#^ 96,0 ± 3,9

Примітка. NS –  $p > 0,05$ , \*\*статистично значущі відмінності з інтактним контролем ( $p < 0,02$ ), \*\*\*статистично значущі відмінності з інтактним контролем ( $p < 0,01$ ), &статистично значущі відмінності з показником додаткового контролю, &#статистично значущі відмінності з показником додаткового контролю ( $p < 0,02$ ), #статистично значущі відмінності з показником групи МП ( $p < 0,05$ ), ##статистично значущі відмінності з показником групи МП ( $p < 0,01$ ), ^статистично значущі відмінності з показником групи метформіну ( $p < 0,05$ ), ^^статистично значущі відмінності з показником групи метформіну ( $p < 0,01$ ).

танням депресивності формується лише на 17 добу АД [21], що також добре співвідноситься з нашими результатами (у групі додаткового контролю, на відміну від ранніх термінів, наприкінці дослідження глікемія сягала  $(17,3 \pm 4,1)$  ммоль/л, тобто розвивалася декомпенсація, що супроводжувалося зіставленим з показником групи МП зростанням депресивності), хоча достовірний кореляційний зв'язок між гліке-

мією та часом імобілізації не виявлявся. Як і в роботі [21], спостерігали від'ємний кореляційний зв'язок між загальною активністю в тесті відкритого поля та часом імобілізації, що додатково підтверджує специфічність тесту поведінкового відчаю та посилення депресивності в тварин з АД. Метформін не змінював час імобілізації, обидва препарати ЯЗ, як *per se*, так і за комбінованого з метформіном застосування, достовірно зменшували депресивність (розбіжності між показниками груп метформіну та його комбінації з настойкою майже досягали рівня достовірності,  $p = 0,068$ ). Є докази безпосередньої антидепресивної активності БАР ЯЗ, на особливу увагу в цьому контексті заслуговують гідроксикоричні кислоти [25] і флавоноїди [26], причому можлива синергічна взаємодія між цими сполуками.

Зрештою, погіршення когнітивних функцій, що є добре відомим для тварин з АД [9, 27], виражалось зменшенням кількості мишей, здатних до виконання тесту екстраполяційного вивільнення в групі МП ( $p = 0,056$  відносно показника ІК), у групі додаткового контролю порушення були менш вираженими. На тлі монотерапії метформіном та екстрактом цей показник підвищувався тенденційно, настойка (*per se* та за поєднаного застосування) та комбінація екстракту з метформіном достовірно покращували його. В обох групах, лікованих настойкою, наявна чітка тенденція до зменшення часу вирішення завдання (серед усієї групи), в обох випадках  $p = 0,07$  відносно даних МП. В інтактних мишей препарати ЯЗ не змінювали кількість тварин, здатних до виконання тесту [28].

Зміни вмісту амінокислот у гомогенатах головного мозку виявлялися достовірним зменшенням вмісту ГАМК та аспартату за підвищеного рівня глутамату. Розбіжностей між групою додаткового контролю та групою МП у цьому разі не було, дещо більш вираженим було зниження вмісту аспартату. На тлі всіх препаратів достовірних змін цих біохімічних показників відносно групи МП не було. Імовірно, це пов'язано з використанням загального

гомогенату для аналізу, або зі спрямованістю впливу препаратів на інші нейромедіаторні системи (наприклад, доведено вплив гідроксикоричних кислот на серотонінергічну систему [25]).

Щодо стану пуринового обміну, як і в попередніх дослідях, у тварин з АД спостерігали гіпоурикемію, виразність якої збільшувалася зі зростанням глікемії (табл. 5). Найвність гіпоурикемії відповідає попереднім результатам [3], за даними літератури її спостерігали за умов діабету як в експерименті [11], так і в клініці [29]. У роботі [30] розглянуто механізми зсувів пуринового обміну в пацієнтів з порушеннями метаболізму вуглеводів і, поряд із загальновідомою можливістю виявлення гіперурикемії, вказано на ймовірність інших порушень, у тому числі гіпоурикемії на тлі зниженого утворен-

ня або ниркової дисфункції з посиленою екскрецією СК. Остання в наших попередніх дослідях не виявлялася [3], тому можна асоціювати гіпоурикемію з пригніченням процесів синтезу, на що вказують [11, 31]. У роботі [30] також відмічено можливість гіпоурикемії в пацієнтів з недостатньою масою тіла та декомпенсованим обміном вуглеводів. Останні риси безперечно наявні в тварин з АД, тому такі причини є більш вагомими, ніж обговорюване раніше вичерпання резервів антиоксидантної системи, одними з компонентів якої є урати [3], хоча воно також імовірне. У групі додаткового контролю, як і в групі МП, з'являвся від'ємний кореляційний зв'язок між урикемією та глікемією, який у всіх групах лікованих тварин не виявлявся (табл. 5). Уміст СК у печінці тварин групи додаткового

Таблиця 4

*Результати тесту екстраполяційного вивільнення в мишей-самців з алоксановим діабетом за курсового введення препаратів яглиці звичайної та метформіну,  $Q_{50}$  ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ),  $M \pm m$ ,  $n = 5-10$*

Група	Час вивільнення шляхом пірнання, с		Кількість тварин, що успішно виконали тест, %
	Уся група	Ті, що успішно виконали тест	
Інтактний контроль	101 (47-120) 84,0 ± 13,0	50 (37-77) 60,0 ± 14,0	60,0
Додатковий контроль	88 (30-120) 76,0 ± 17,0	27 (18-40) 31,0 ± 9,3	50,0
Алоксановий діабет (модельна патологія)	120 (120-120) 100,0 ± 13,0	30 (28-32) 30,0 ± 4,0	22,2
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг	94 (34-120) 75,0 ± 23,0	34 (20-64) 45,0 ± 26,0	60,0
Алоксановий діабет + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	97 (64-120) 88,0 ± 20,0	56 (47-64) 56,0 ± 18,0	50,0
Алоксановий діабет + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	49 (37-84) 63,0 ± 13,0	46 (35-70) 53,0 ± 10,0	85,7 <sup>##</sup>
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	47 (37-102) 62,0 ± 19,0	40 (27-46) 33,0 ± 10,0	66,7 <sup>#</sup>
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	84 (75-108) 88,0 ± 12,0	80 (70-84) <sup>&amp;</sup> 74,0 ± 7,1	80,0 <sup>#</sup>

Примітка. <sup>&</sup>статистично значущі відмінності з показником додаткового контролю, <sup>#</sup>статистично значущі відмінності з показником групи МП ( $p < 0,05$ ), <sup>##</sup>статистично значущі відмінності з показником групи МП ( $p < 0,02$ ).

**Показники пуринового обміну в мишей-самців з алоксановим діабетом за курсового введення препаратів яглиці звичайної та метформіну,  $Q_{50} (Q_{25}-Q_{75}), M \pm m, n = 5-9$**

Група	Урикемія, ммоль/л	Уміст сечової кислоти в печінці, мкмоль/г білка	Активність ксантиноксидази в печінці, нкат/г білка	Коефіцієнти кореляції «урикемія – глікемія»
Інтактний контроль	0,093 (0,084–0,103) 0,096 ± 0,006	15,1 (11,4–15,9) 13,90 ± 1,04	3,46 (2,85–4,55) 3,61 ± 0,34	–0,20 NS
Додатковий контроль	0,078 (0,071–0,100) 0,085 ± 0,007	9,43 (8,40–14,3) 10,9 ± 1,42	2,76 (2,72–3,34) 2,95 ± 0,22	–0,90 p < 0,05
Алоксановий діабет (модельна патологія)	0,074* (0,068–0,083) 0,075 ± 0,006	7,51* (5,13–12,3) 9,56 ± 2,13	4,55 (3,39–9,77) 6,65 ± 1,55	–0,90 p < 0,05
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг	0,073* (0,066–0,076) 0,070 ± 0,007	8,69* (5,68–11,0) 8,32 ± 2,09	1,48**&### (1,25–2,08) 1,82 ± 0,42	0
Алоксановий діабет + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	0,077 (0,066–0,097) 0,086 ± 0,017	8,59* (8,16–8,96) 8,55 ± 0,46	3,52^ (2,88–4,32) 3,69 ± 0,66	1,0
Алоксановий діабет + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	0,085 (0,073–0,113) 0,094 ± 0,011	7,67*** (6,05–9,45) 7,59 ± 1,08	2,02** (1,55–2,87) 2,26 ± 0,39	+0,21 NS
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	0,099^ (0,088–0,112) 0,100 ± 0,011	9,88 (6,96–12,6) 9,68 ± 1,72	3,07 (1,68–4,30) 3,01 ± 0,66	+0,20 NS
Алоксановий діабет + метформін, 125 мг/кг + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	0,067** (0,060–0,070) 0,065 ± 0,006	12,7 (10,1–15,6) 12,5 ± 1,64	6,36***&&&^^^@ (5,48–6,38) 6,32 ± 0,65	1,0

Примітка. \*Статистично значущі відмінності з інтактним контролем (p < 0,05), \*\*статистично значущі відмінності з інтактним контролем (p < 0,02), \*\*\*статистично значущі відмінності з інтактним контролем (p < 0,01), ^статистично значущі відмінності з показником додаткового контролю (p < 0,05), &статистично значущі відмінності з показником додаткового контролю (p < 0,02), &&статистично значущі відмінності з показником додаткового контролю (p < 0,01), ^^статистично значущі відмінності з показником групи МП (p < 0,05), \*\*\*статистично значущі відмінності з показником групи МП (p < 0,02), ^статистично значущі відмінності з показником групи метформіну (p < 0,05), ^^^статистично значущі відмінності з показником групи метформіну (p < 0,01), @статистично значущі відмінності з показником групи екстракту (p < 0,05).

контролю зменшувався на рівні стійкої тенденції (p = 0,053 проти показника ІК), у групі МП він знижувався достовірно. Активність КСО в цих групах характеризувалася варіабельністю, деяке зменшення спостерігали в групі

додаткового контролю, а в окремих тварин групи МП відбувалося різке зростання. Відсутність чіткого паралелізму між умістом СК та активністю КСО в печінці спостерігали й раніше [12]. Здатність настойки ЯЗ до пригні-

чення КСО [12, 32] була наявною й у тварин з АД. Пригнічення активності ферменту спостерігали й на тлі метформіну, що не є очікуваним, але виявлялося в попередніх дослідах, можливі причини обговорено в публікації [32]. У цьому разі на тлі метформіну гіпоурикемія зберігалася, а на тлі настойки вміст СК підвищувався. Комбінація метформіну з настойкою за умов досліду виявилася доцільною, оскільки дозволяла нормалізувати урикемію ( $p = 0,067$  відносно показника групи МП,  $p < 0,05$  відносно групи метформіну) за деякого збільшення рівня СК у печінці та активності КСО, яка суттєво не відрізнялася від показника інтактних тварин. Як зазначено вище, це відбувалося на тлі компенсації процесів обміну вуглеводів у тварин з найнижчою глікемією. У тварин, що одержували екстракт, суттєвих змін пуринового обміну не відбувалося, за комбінації цього фітопрепарату з метформіном неочікувано зростала активність КСО за дещо збільшеної концентрації СК у печінці та збереження гіпоурикемії (за відсутності посилення впливу на глікемію).

Отже, за більшістю досліджених показників виявлено переваги поєднаного застосування настойки ЯЗ з метформіном.

#### Висновки

1. На 3 тижні після відтворення АД з тяжким перебігом у мишей спостерігається гіпоурикемія, яка посилюється зі зростанням глікемії, що підтверджується кореляційним аналізом, та зниження вмісту СК в печінці за відсутності достовірних змін активності КСО печінки. На тлі метформіну (125 мг/кг) або настойки ЯЗ (1 мл/кг) пригнічується активність КСО, що меншою мірою виявляється за комбінації цих препаратів, коли нормалізується урикемія та максимально виражена антигіперглікемічна дія, від'ємний кореляційний зв'язок між урикемією та глікемією в усіх цих групах відсутній.
2. У мишей з АД зменшується дослідницька активність (посилюється зі зростанням глікемії) і збільшується виразність емоційних реакцій у тесті

відкритого поля. У тесті ПХЛ збільшується перебування на світлі (від'ємно корелює з урикемією) за підвищеної тривалості першого перебування в темному компартменті. Зростає депресивність у тесті підвищення за хвіст та погіршуються когнітивні функції в тесті екстраполяційного вивільнення.

3. Метформін у дозі 125 мг/кг підвищує рухову активність і зменшує емоційні реакції мишей з АД у тесті відкритого поля, посилює зміни структури перебування в компартментах ПХЛ зі збільшенням тривалості перебування на світлі, не впливає на депресивність, сприяє покращанню когнітивних функцій у тесті екстраполяційного вивільнення.
4. Екстракт ЯЗ (1 г/кг) суттєво не впливає на результати тесту відкритого поля в мишей з АД, за поєднання його з метформіном вплив останнього на рухову активність зберігається. У комбінації також збережена антидепресивна дія екстракту та виявляється позитивний вплив на когнітивні функції тварин, тимчасом як зменшення тривалості першого перебування в темному компартменті та зростання рухової активності в тесті ПХЛ виявляється лише на тлі екстракту *per se*.
5. Настойка ЯЗ (1 мл/кг) виявляє сприятливі психотропні ефекти в мишей з АД: підвищує рухову та дослідницьку активність і пригнічує емоційні реакції в тесті відкритого поля (за винятком дослідницької активності, ці зміни виявляються й у комбінації з метформіном), зменшує тривалість першого перебування в темному компартменті ПХЛ. На тлі комбінації настойки з метформіном латентний період входу до темного компартменту та частка мишей, що відразу відвідують світлий компартмент, не відрізняються від показників інтактних тварин. Настойка ЯЗ як *per se*, так і в комбінації з метформіном чинить антидепресивну дію та покращує когнітивні функції.



1. Carlström M. Coffee consumption and reduced risk of developing type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis / M. Carlström, S. C. Larsson // *Nutr Rev.* – 2018. In press. doi: 10.1093/nutrit/nuy014.
2. Chlorogenic acid: A pharmacological review and call for further research / M. Naveed, V. Hejazi, M. Abbas [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2013. – V. 97. – P. 67–74.
3. Товчига О. В. Вплив препаратів яглиці звичайної на метаболічні процеси в мишей із алоксановим цукровим діабетом / О. В. Товчига // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2012. – № 5. – С. 73–78.
4. Tovchiga O. V. The efficacy of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin combination in the early stages of alloxan-induced diabetes in rats // O. V. Tovchiga, S. Yu. Shtrygol', Yu. B. Laryanovskaya // *ARC Journal of Diabetes and Endocrinology.* – 2017. – V. 4. – № 4. – P. 6–17.
5. Tovchiga O. V. The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin on the carbohydrate and lipid metabolism in dexamethasone-treated rats / O. V. Tovchiga // *BMC Complementary and Alternative Medicine.* – 2016. – V. 16. – Art. 235.
6. Prabhakar P. K. Synergistic effect of phytochemicals in combination with hypoglycemic drugs on glucose uptake in myotubes / P. K. Prabhakar, M. Doble // *Phytomedicine.* – 2009. – V. 16. – P. 1119–1126.
7. Nankar R. Hybrid drug combination: Combination of ferulic acid and metformin as anti-diabetic therapy / R. Nankar, P. K. Prabhakar, M. Doble // *Phytomedicine.* – 2017. – V. 37. – P. 10–13.
8. Chlorogenic acid and mental diseases: from chemistry to medicine / S. F. Nabavi, S. Tejada, W. N. Setzer [et al.] // *Curr Neuropsychopharmacol.* – 2017. – V. 15, № 4. – P. 471–479.
9. Effects of chlorogenic acid, caffeine, and coffee on behavioral and biochemical parameters of diabetic rats / N. Stefanello, R. Schmatz, L. B. Pereira [et al.] // *Mol. Cell Biochem.* – 2014. – V. 388, № 1–2. – P. 277–286.
10. Tovchiga O. The influence of *Aegopodium podagraria* L. extract and tincture on behavioural reactions of random-bred mice / O. Tovchiga, S. Shtrygol' // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2015. – V. 7. – № 7. – P. 370–384.
11. El-Shenawy N. S. Decreasing the diabetic complication by vanadyl (VO)<sub>2</sub><sup>+</sup>/vitamin B6 complex in alloxan-induced diabetic mice / N. S. El-Shenawy, M. S. Refat, F. H. Fakihi // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2013. – V. 24. – № 4. – P. 911–930.
12. Койро О. О. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) та 3-о-галактозиду кемпферолу на обмін сечової кислоти в мишей у нормі та за гіперурикемії / О. О. Койро, С. Ю Штриголь // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2012. – № 3. – С. 47–52.
13. Kutzing M. K. Altered uric acid levels and disease states / M. K. Kutzing, B. L. Firestein // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – V. 324, № 1. – P. 1–7.
14. Effects of chlorogenic acid, caffeine and coffee on components of the purinergic system of streptozotocin-induced diabetic rats / N. Stefanello, R. Schmatz, L. B. Pereira [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2016. – V. 38. – P. 145–153.
15. Atal S. Bio-enhancing effect of piperine with metformin on lowering blood glucose level in alloxan induced diabetic mice / S. Atal, S. Atal, S. Vyas, P. Phadnis // *Pharmacognosy Res.* – 2016. – V. 8, № 1. – P. 56–60.
16. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays: Ed. H.G. Vogel. – Berlin; Heidelberg; New York : Springer, 2008. – 2071 p.
17. Методи біохімічних досліджень (ліпидний і енергетический обмін); под ред. М. И. Прохоровой. – Ленинград : Изд-во Ленинградского университета, 1982. – 272 с.
18. Urinary excretion of purine derivatives and tissue xanthine oxidase activity in buffaloes (*Bubalis bubalis*) with special reference to differences between buffaloes and *Bos taurus* cattle / X. B. Chen, L. Samaraweera, D. J. Kyle [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 1996. – V. 75. – P. 397–407.
19. Зайцева Т. Н. Метод хроматографічного розділення амінокислот / Т. Н. Зайцева, І. М. Тюленева // *Лабораторна справа.* – 1958. – Т. 3. – С. 24–30.
20. Эффекты препаратов сняти обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) и их комбинаций с метформинном у крыс с нарушениями липидного и углеводного обмена, вызванными протамином сульфатом / О. В. Товчига, Т. В. Горбач, С. Ю. Штрыголь [и др.] // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 31–41.
21. Волчегорский И. А. Антидепрессивное действие эмоксипина и мексидола при аллоксановом диабете у мышей / И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2009. – Т. 72, № 2. – С. 11–15.
22. Gupta D. Insulin reverses anxiety-like behavior evoked by streptozotocin-induced diabetes in mice / D. Gupta, M. Radhakrishnan, Y. Kurhe // *Metab. Brain Dis.* – 2014. – V. 29. – P. 737–746.
23. Ramanathan M. Differential effects of diazepam on anxiety in streptozotocin induced diabetic and non-diabetic rats / M. Ramanathan, A. K. Jaiswal, S. K. Bhattacharya // *Psychopharm. (Berl).* – 1998. – V. 135, № 4. – P. 361–367.
24. Gupta D. Effects of *Adhatoda vasica* leaf extract in depression co-morbid with alloxan-induced diabetes in mice / D. Gupta, M. Radhakrishnan, Y. Kurhe // *Int. J. Green Pharm.* – 2016. – V. 8. – P. 91–104.
25. Ferulic acid exerts antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: evidence for the involvement of the serotonergic system / A. L. Zeni, A. D. Zomkowski, M. Maraschin [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2012. – V. 679, № 1–3. – P. 68–74.



26. Jäger A. K. Flavonoids and the CNS / A. K. Jäger, L. Saaby // *Molecules*. – 2011. – V. 16, № 2. – P. 1471–1485.
27. Жиліюк В. І. Вплив ноотропних засобів на мнестичні процеси та прояви оксидативного стресу в структурах головного мозку при хронічній гіперглікемії у щурів / В. І. Жиліюк, В. Й. Мамчур // *Вісник української медичної стоматологічної академії*. – 2012. – Т. 12, № 1–2. – С. 181–185.
28. Tovchiga O. V. Interaction of *Aegopodium podagraria* L. (goutweed) preparations with central nervous system depressants / O. V. Tovchiga // *Український біофармацевтичний журнал*. – 2016. – № 1 (42). – С. 31–36.
29. Behaviour of serum uric acid and lipid profile in relation to glycemic status in proliferative and non-proliferative diabetic retinopathy / S. Ashakiran, N. Krishnamurthy, S. Navin, S. Patil // *Curr. Neurobiol.* – 2010. – V. 2, № 1. – P. 57–61.
30. Мадянов И. В. Особенности пуринового обмена на этапах развития и прогрессирования сахарного диабета (диагностические, патогенетические и лечебные аспекты): автореф. дисс. на получение науч. степени докт. мед. наук / И. В. Мадянов. – Москва, 1999. – 45 с.
31. Zari A. T. Long-term effects of Cinnamomum zeylanicum Blume oil on some physiological parameters in streptozotocin-diabetic and non-diabetic rats / A. T. Zari, A. Al-Logmani // *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. – 2009. – V. 8, № 4. – P. 266–274.
32. Товчига О. В. Вплив препаратів яглиці звичайної та метформіну на обмін сечової кислоти у щурів із порушеннями метаболізму, спричиненими протаміну сульфатом на тлі атерогенного раціону / О. В. Товчига // *Клінічна фармація*. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 22–30.

**О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь, Т. В. Горбач, Р. Д. Дейко, В. В. Цивунин**  
**Психотропні та метаболічні ефекти препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) і метформіну в мишей з алоксановим діабетом**

На третьому тижні після відтворення алоксанового діабету з тяжким перебігом у мишей наявні порушення з боку ЦНС: у тесті відкритого поля зменшується дослідницька активність і зростає виразність емоційних реакцій, у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту (ПХЛ) збільшується час перебування на світлі за підвищеної тривалості першого перебування в темному компартменті, зростає депресивність у тесті поведінкового відчаю та погіршуються когнітивні функції в тесті екстраполяційного вивільнення. Метформін у субтерапевтичній дозі 125 мг/кг підвищує рухову активність і зменшує виразність емоційних реакцій у тесті відкритого поля, посилює зміни структури перебування в компартментах ПХЛ зі збільшенням перебування на світлі, не впливає на депресивність, сприяє покращанню когнітивних функцій. Екстракт яглиці звичайної (1 г/кг) суттєво не змінює результати тесту відкритого поля, за поєднання його з метформіном вплив останнього на рухову активність зберігається, у комбінації також збережена антидепресивна дія екстракту та позитивний вплив на когнітивні функції, зменшення тривалості першого перебування в темному компартменті та зростання рухової активності в тесті ПХЛ виявляється лише на тлі екстракту *per se*. Настойка яглиці (1 мл/кг) підвищує рухову та дослідницьку активність і знижує виразність емоційних реакцій у тесті відкритого поля (за винятком дослідницької активності, ці зміни виявляються й у комбінації з метформіном), зменшує тривалість першого перебування в темному компартменті ПХЛ, на тлі комбінації з метформіном латентний період входу до темного компартменту та частка мишей, що відразу відвідують світлий компартмент, наближаються до показників інтактних тварин; настойка як *per se*, так і в комбінації з метформіном чинить антидепресивну дію та покращує когнітивні функції. Ці зміни не супроводжуються нормалізацією вмісту ГАМК, аспартату, глутамату в гомогенатах головного мозку. У мишей з діабетом наявні гіпоурикемія та зниження вмісту сечової кислоти в печінці за відсутності достовірних змін активності ксантиноксидази печінки. На тлі метформіну та настою виявляється пригнічення ксантиноксидази, за комбінованого застосування цих препаратів пригнічення виражене меншою мірою й спостерігається повна нормалізація урикемії. Отже, за більшістю досліджених показників у мишей з алоксановим діабетом виявлено переваги комбінованого застосування настою яглиці з метформіном.

*Ключові слова:* яглиця звичайна (*Aegopodium podagraria* L.), алоксан, метформін, сечова кислота, психотропні ефекти

**О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь, Т. В. Горбач, Р. Д. Дейко, В. В. Цивунин**  
**Психотропные и метаболіческие эффекты препаратов сноти обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) и метформина у мышей с аллоксановым диабетом**

На третьей неделе после воспроизведения аллоксанового диабета с тяжелым течением у мышей возникают нарушения со стороны ЦНС: в тесте открытого поля уменьшается исследовательская активность и повышается выраженность эмоциональных реакций, в тесте приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) увеличивается время пребывания на свету при возросшей продолжительности первого пребывания в темном компартменте, повышается депрессивность в тесте поведенческого отчаяния и ухудшаются когнитивные функции в тесте экстраполяционного избавления. Метформин в субтерапевтической дозе 125 мг/кг повышает двигательную активность и уменьшает выраженность эмоциональных реакций в тесте открытого поля, усиливает изменения

---

---

структуры пребывания в компартментах ПКЛ с увеличением пребывания на свету, не влияет на депрессивность, способствует улучшению когнитивных функций. Экстракт сныти обыкновенной (1 г/кг) существенно не изменяет результаты теста открытого поля, при его комбинации с метформином сохраняется влияние последнего на двигательную активность, а также антидепрессивное действие экстракта и положительное влияние на когнитивные функции, тогда как уменьшение продолжительности первого пребывания в темном компартменте и повышение двигательной активности в тесте ПКЛ проявляются только на фоне экстракта *per se*. Настойка сныти (1 мл/кг) повышает двигательную и исследовательскую активность и снижает выраженность эмоциональных реакций в тесте открытого поля (за исключением исследовательской активности, эти изменения проявляются и при комбинации с метформином), уменьшает продолжительность первого пребывания в темном компартменте ПКЛ, на фоне комбинации с метформином латентный период входа в темный компартмент и доля мышей, сразу посещающих светлый компартмент, приближаются к показателям интактных животных; настойка как *per se*, так и в комбинации с метформином оказывает антидепрессивное действие и улучшает когнитивные функции. Эти изменения не сопровождаются нормализацией содержания ГАМК, аспартата, глутамата в гомогенатах головного мозга. У мышей с диабетом наблюдается гипOURИкемия и снижение содержания мочевой кислоты в печени при отсутствии достоверных изменений активности ксантиноксидазы печени. На фоне метформина и настойки происходит угнетение ксантиноксидазы, при комбинированном применении этих препаратов угнетение выражено в меньшей степени и происходит полная нормализация урикемии. Таким образом, по большинству исследованных показателей у мышей с аллоксановым диабетом выявлены преимущества комбинированного применения настойки сныти с метформином.

*Ключевые слова:* сныть обыкновенная (*Aegopodium podagraria* L.), аллоксан, метформин, мочевая кислота, психотропные эффекты

**O. V. Tovchiga, S. Yu. Shtrygol', T. V. Gorbach, R. D. Deiko, V. V. Tsyvunin**  
**Psychotropic and metabolic effects of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.)**  
**preparations and metformin in alloxan-induced diabetic mice**

3 weeks after the induction of alloxan diabetes with severe course, CNS disorders are evident in mice, namely exploratory activity is reduced and the intensity of emotional reactions is enhanced in the open field test, in the elevated plus maze the compartments preferences are changed with the increased stay in the open arms, while the first stay in the enclosed arm is also increased. The level of depression in the tail suspension test shows an increment, and the cognitive functions in the extrapolation escape task are worsened. Metformin at a subtherapeutic dose of 125 mg/kg increases the locomotion activity and reduces the intensity of emotional reactions in the open field test, enhances the changes in the compartments preferences in the elevated plus maze with the increased stay in the open arms, does not influence on the level of depression, improves cognitive functions. Goutweed extract (1 g/kg) does not significantly change the results of the open field test; when it is combined with metformin, the effect of the latter on locomotion activity, as well as the antidepressant effect of the extract and the positive effect on cognitive functions are present, while a decrease in the duration of first stay in the enclosed arm and increased motor activity in the elevated plus maze are manifested only against the background of the extract *per se*. Goutweed tincture (1 ml/kg) enhances locomotion and exploratory activity, reduces the intensity of emotional reactions in the open field test (except for exploratory activity, these changes are also present when the tincture is combined with metformin), reduces the duration of first stay in the enclosed arm in the elevated plus maze, against the background of the tincture combination with metformin the latency of entry into the enclosed arm and the percentage of mice immediately visiting the open arm approximated to the values of intact animals. The tincture *per se* and combined with metformin exerts an antidepressive effect and improves cognitive functions. These changes are not accompanied with a normalization of GABA, aspartate, glutamate content in brain homogenates. In diabetic mice, hypOURICEMIA and a decrease in the liver uric acid level are observed in the absence of significant changes in liver xanthine oxidase activity. Against the background of metformin and tincture, xanthine oxidase is inhibited, after combined use of these drugs most of the results obtained in alloxan-induced diabetic mice support the advantages of combined use of goutweed tincture with metformin.

*Key words:* goutweed (*Aegopodium podagraria* L.), alloxan, metformin, uric acid, psychotropic effects

---

Надійшла: 20 квітня 2018 р.

**Контактна особа:** Товчига Ольга Володимирівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 57 706 30 69. Електронна пошта: 234olgat@gmail.com