



# КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ

*4-2010*

*том 14*

ISSN 1562-725X



## ЗАСТОСУВАННЯ РОЗИГЛІТАЗОНУ І ТІОТРИАЗОЛІНУ З МЕТОЮ ПОДОЛАННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

*О.М.Нальотова*

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

*Ключові слова: артеріальна гіпертензія; інсулінорезистентність; стандартна фармакотерапія; розиглітазон; тіотриазолін*

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну. В останні 10-15 років спостерігається підвищений інтерес до метаболічних порушень при АГ. За оцінками більшості експертів, провідним фактором у формуванні симптомокомплексу метаболічного синдрому є інсулінорезистентність (ІР). У статті представлені власні дані, які свідчать, що відсутність у антигіпертензивній фармакотерапії (периндоприл + кандесартан) метаболітотропних лікарських засобів не спричиняє будь-які зміни у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), асоційовану з ІР, з боку показників обміну вуглеводів і не сприяє подоланню ІР (1 група). Включення до антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан) розиглітазону (2 група) сприяє зниженню як глікемії натщесерце і глікемії через 2 години після навантаження глюкозою, так і суттєвому ( $p < 0,05$ ) зниженню індексу НОМА-ІР. Найбільш суттєвий вплив на ІР у хворих на ГХ чинить включення до комбінації периндоприл + кандесартан розиглітазону і тіотриазоліну (3 група), що проявляється більш вираженим зниженням глікемії натщесерце і глікемії через 2 години після навантаження глюкозою, особливо індексу НОМА-ІР, значення якого було статистично ( $p < 0,05$ ) вище, ніж у хворих 2 групи.

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну [1, 6, 20]. Серцево-судинні катастрофи, обумовлені АГ, багато в чому визначають структуру смертності [2, 6, 19]. Це робить пошук етіологічних чинників і ланок патогенезу АГ надзвичайно актуальним, оскільки може привести до визначення нових шляхів її ефективної фармакотерапії [7, 8, 9, 13, 16].

Останнім часом увага дослідників прикута до пошуку метаболічних порушень, притаманних серцево-судинній патології [4, 15]. У 1988 р. G.Reaven сформулював концепцію "синдрому Х" ("метаболічний синдром"), яка об'єднала комплекс специфічних порушень: АГ, абдомінальне ожиріння, дисліпидопрофілію (ДЛП) та інсулінорезистентність (ІР) [14,

17, 18]. При ІР виявляється зниження чутливості тканин до дії інсуліну, а результатом є зменшення утилізації глюкози [12, 14]. Вважають, що ІР передуює розвитку цукрового діабету II типу (ЦД II).

Компенсаторною відповіддю на резистентність тканин до інсуліну є збільшення синтезу інсуліну у  $\beta$ -клітинах підшлункової залози і його надмірної секреції в кров [4, 12]. Гіперінсулінемія — закономірний наслідок ІР — залучена в становлення компонентів метаболічного синдрому, а також у патогенез і прогресування АГ. Гіперінсулінемія веде до активації симпатико-адреналової і ренін-ангіотензинової систем з підвищенням вмісту в крові катехоламінів, реніну, ангіотензину II. Внаслідок цього спостерігається підвищення реабсорбції іонів  $\text{Na}^+$  в ниркових каналцях, проліфе-

рація гладком'язових клітин в артеріальних судинах, а також їх спазмування [11, 13, 15]. Крім цього гіперінсулінемія призводить до зниження активності ферменту ліпопротеїдліпази, що веде до розвитку гіпертригліцеридемії [3, 10, 21]. Усі ці фактори сприяють неефективності антигіпертензивної терапії, яку іноді важко оцінити звичайними методами спостереження динаміки артеріального тиску (АТ) [2].

Необхідність фармакотерапевтичної корекції ІР, направленої на зменшення її негативного впливу на обмін ліпідів, функцію ендотелію та інше, не викликає сумніву. Для подолання ІР має значення:

- посилення дії інсуліну;
- пригнічення продукції глюкози;
- зменшення постпрандіальної гіперглікемії.

У теперішній час одним з найбільш вивчених препаратів, що дозволяють досягти поставлених завдань, є метформін. Механізм

дії метформіну пов'язаний з підвищенням спорідненості тканинних рецепторів до інсуліну [4, 14]. Точні механізми цього явища невідомі, проте встановлено, що препарат покращує інсулін-рецепторну взаємодію шляхом активації процесів фосфорилування  $\beta$ -субодиниці інсулінового рецептора. Негативним моментом у механізмі дії метформіну є незначна стимуляція анаеробного гліколізу, що може спричиняти накопичення молочної кислоти, тобто розвиток лактоацидозу [12, 14].

За останні роки в арсеналі лікаря з'явилися препарати нової групи: тіазолідиніони (глітазони), які належать до групи селективних агоністів PPAR-гамма, ядерних рецепторів, активно залучених у жировий та вуглеводний обмін, а також регуляцію чутливості до інсуліну [4]. Дія глітазонів заснована на активації метаболізму глюкози і ліпідів переважно в м'язовій та жировій тканинах, що призводить до підвищення активності ендogenousного інсуліну [8]. На тлі прийому цих препаратів підвищується синтез інсуліну в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози, збільшується маса панкреатичних островців. Підвищується синтез глікогену в печінці і знижується глюконеогенез [4, 12]. При лікуванні глітазонами знижується глікемія як натщесерце, так і після прийому їжі. Їх глікемізуюча дія супроводжується зниженням рівнів інсуліну та проінсуліну в крові. Відмічається зниження рівня толерантності до глюкози (ТГ) [3, 10].

На теперішній час як і раніше залишається в центрі уваги метаболітотропна, антиоксидантна та енерготропна дія тіотриазоліну [12]. Вважають, що в основі ефективності препарату лежить його здатність знижувати ступінь пригнічення окиснювальних процесів у циклі Кребса, підсилувати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, збільшувати внутрішньоклітинний фонд АТФ (за рахунок збереження окиснювальної продукції енергії на трикарбоновій ділянці та впливу на активацію дикарбонової ділянки),

стабілізувати метаболізм клітини [4, 10]. Безперечно значення також мають адитивні та плейотропні ефекти тіотриазоліну. Встановлена здатність тіотриазоліну потенціювати ефекти базисних препаратів і зменшувати їх системну токсичність [12].

### Матеріали та методи

З метою реалізації поставлених задач було проліковано 45 хворих на ГХ у віці 42-67 років. Умовою включення в дослідження була наявність есенціальної (первинної) гіпертензії (тобто ГХ) II стадії, яка асоціюється з ІР. Наявність і ступінь виразності АГ встановлювали відповідно до Наказу МОЗ України №54 від 14.02.2002 р. АТ вимірювали непрямим аускультативним методом за допомогою ртутного сфигмоманометра (фірма "Ramed", Нідерланди) за методом Н.С. Короткова в положенні хворих сидячи (після п'ятихвилинного відпочинку). Вимірювання проводили тричі з інтервалом 2-3 хв, фіксували середнє значення трьох вимірювань; визначали систолічний артеріальний тиск (сАТ) і діастолічний артеріальний тиск (дАТ). З метою виявлення ІР всім хворим на ГХ визначали рівень глюкози натщесерце в капілярній крові (кров з пальця) глюкозооксидазним методом. Якщо при двократному вимірюванні (через 2-3 дні) рівень глюкози натщесерце був вищим або складав 6,1 ммоль/л, ставилося питання про діагноз цукрового діабету II типу (призначалася консультація ендокринолога, а також вимірювався глікозильований гемоглобін — HbA1c). Якщо рівень глюкози був меншим за вказану величину, але вищим, ніж 5,6 ммоль/л, проводили пероральний тест на толерантність до глюкози. У нормі через 1 годину після прийому 75 г глюкози рівень цукру зростає (іноді до 8,4 ммоль/л). Якщо рівень глюкози через 2 години вищий або складає 7,8 ммоль/л, говорять про порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Хворим, в яких початкові значення глюкози натщесерце були вищими, ніж 6,1 ммоль/л, а рівень глікемії

через 2 години після навантаження глюкозою були вищими, ніж 7,8 ммоль/л, оцінювали рівень інсуліну. Рівень інсуліну в крові визначали за допомогою імуноферментного методу (ридер "PR2100 Sanofi diagnostic pasteur", Франція) за допомогою набору "Insulin ELISA". Очікувані діапазони значень у нормі — 2,0-25,0 мМЕ/мл. Надалі розраховували індекс НОМА-ІР. Значення показника НОМА-ІР, який дає числову оцінку рівня ІР, вище, ніж 2,7-3.

До початку проведення фармакотерапії хворі були поділені на 3 групи: групу 1 складали 15 пацієнтів; групу 2 — 15; групу 3 — 15. Розподіл хворих на групи здійснювався наступним чином: до групи 3 залучали хворих з найбільш високими показниками глікемії через 2 год після навантаження глюкозою (глюк. 2 год), рівня інсуліну, індексу НОМА-ІР, ЛПДНЩ і ІА. Високий рівень цих показників розцінювався як найбільш вагомий фактор, який ускладнює перебіг ГХ. Групу 1 склали пацієнти з найменш значущими рівнями цих показників, останні склали групу 2. Таким чином, найменш значущі прояви ІР і порушень обміну ліпідів були в групі 1, найбільші — у групі 3, а у групі 2 ці порушення мали середнє значення. Хворі групи 1 отримували стандартну фармакотерапію: периндоприл в дозі 5-10 мг на добу (на один прийом) + кандесартан в дозі 8 мг на добу (на один прийом). Хворі групи 2 у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом); хворі групи 3 у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували тіотриазолін у дозі 300 мг на добу (по 100 мг на прийом, у три прийоми) і розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом). Лікування здійснювалося впродовж 16 тижнів. Аналіз показників здійснювався через 2, 4, 8 12 і 16 тижнів.

Таблиця

**Динаміка змін показників вуглеводного обміну  
у хворих на гіпертонічну хворобу, що асоціюється  
з інсулінорезистентністю, в ході проведення  
різних варіантів фармакотерапії, n=45**

Змінна	1 група (n=15)	2 група (n=15)	3 група (n=15)	Рівень значущості показника
Глюк. натщ._0	5,833±0,025	5,92±0,022*	5,873±0,018	0,03
Глюк. 2 год._0	7,987±0,027	7,973±0,028	8,067±0,029	0,72
Інсулін_0	18,45±0,674	19,61±0,5	22,22±0,812*	0,03
НОМА-IR_0	4,785±0,177	5,159±0,134	5,803±0,218	0,05
НвА1с_0	5,727±0,028	5,78±0,024	5,773±0,021	0,26
Глюк. натщ._2	5,847±0,024	5,827±0,027***	5,8±0,017***	0,33
Глюк. 2 год._2	7,947±0,022	7,9±0,028***	7,947±0,035***	0,48
Інсулін_2	18,45±0,642	19,02±0,54***	21,2±0,878*/***	0,02
НОМА-IR_2	4,798±0,174	4,928±0,149***	5,47±0,237*	0,04
Глюк. натщ._4	5,847±0,032	5,78±0,028***	5,707±0,015*/***	0,003
Глюк. 2 год._4	7,9±0,071	7,88±0,028***	7,853±0,036***	0,18
Інсулін_4	18,61±0,654	18,87±0,498***	20,41±0,888***	0,44
НОМА-IR_4	4,843±0,183	4,85±0,135***	5,18±0,233***	0,36
Глюк. натщ._8	5,78±0,037	5,733±0,025***	5,62±0,014*/**/***	<0,001
Глюк. 2 год._8	7,927±0,027	7,8±0,031*/***	7,767±0,035*/***	0,002
Інсулін_8	18,49±0,653	18,49±0,491***	19,72±0,869***	0,36
НОМА-IR_8	4,754±0,181	4,713±0,134***	4,927±0,22***	0,68
Глюк. натщ._12	5,807±0,032	5,713±0,024***	5,567±0,023*/**/***	<0,001
Глюк. 2 год._12	7,927±0,028	7,76±0,031*/***	7,673±0,032*/***	<0,001
Інсулін_12	18,45±0,623	18,21±0,511***	19,09±0,866***	0,65
НОМА-IR_12	4,765±0,168	4,627±0,141***	4,728±0,225***	0,86
Глюк. натщ._16	5,813±0,019	5,753±0,029***	5,54±0,024*/**/***	<0,001
Глюк. 2 год._16	7,933±0,019	7,673±0,03*/***	7,54±0,034*/***	<0,001
Інсулін_16	18,47±0,621	17,81±0,526***	18,35±0,875***	0,77
НОМА-IR_16	4,771±0,158	4,559±0,147***	4,526±0,229***	0,59
НвА1с_16	5,733±0,027	5,68±0,024***	5,607±0,021*/***	0,005

Примітки:

1) \* — відмінності статистично значущі ( $p<0,05$ ) у порівнянні з 1-ою групою (методи множинних порівнянь: критерій Шеффе у випадку нормального закону розподілу, критерій Данна у випадку відмінності закону розподілу від нормального);  
2) \*\* — відмінності статистично значущі ( $p<0,05$ ) у порівнянні з 2-ою групою (методи множинних порівнянь: критерій Шеффе у випадку нормального закону розподілу, критерій Данна у випадку відмінності закону розподілу від нормального);  
3) \*\*\* — відмінності статистично значущі ( $p<0,05$ ) у порівнянні з показником до лікування (критерій Стюдента для пов'язаних вибірок у випадку нормального закону розподілу, Т-критерій Вілкоксона у випадку відмінності закону розподілу від нормального).

З метою представлення результатів дослідження наводиться значення середнього арифметичного ( $\bar{X}$ ) і помилка середнього ( $m$ ). Для порівняння середніх значень трьох вибірок використовували методи дисперсійного аналізу (у випадку нормального закону розподілу) або критерій Крускала-Уолліса (у випадку відмінності закону розподілу від нормального).

го) [5]. Для визначення динаміки зміни показників використовувалися критерії порівнянь: для пов'язаних вибірок — критерій Стюдента (у випадку нормального закону розподілу) або Т-критерій Вілкоксона (у випадку відмінності закону розподілу від нормального). Відмінність вважалася статистично значущою при рівні значущості  $p<0,05$ . Для виявлення

зв'язку між ознаками використовувалися методи кореляційного аналізу [5]. Розрахунки проводилися у статистичному пакеті Medstat [5].

### Результати та їх обговорення

Аналіз даних, представлених у таблиці, виявив, що в 1 групі хворих, які не отримували у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії периндоприл у дозі 5-10 мг на добу на один прийом + кандесартан у дозі 8 мг на добу на один прийом жодних метаболітотропних препаратів (тіотриазолін і розиглітазон) не спостерігаються зміни з боку показників вуглеводного обміну. Протягом 16 тижнів ні у бік збільшення, ні у бік зменшення показники рівня глюкози натщесерце, рівня глюкози через 2 години після навантаження глюкозою, рівня інсуліну в плазмі крові і показника НОМА-IR не змінювалися. Не спостерігається також динаміка з боку НвА1с через 16 тижнів лікування в порівнянні з його початком (табл.).

У хворих 2 групи вихідний показник рівня глюкози натщесерце був статистично значимо вищий ( $p<0,05$ ), ніж у хворих 1 групи (табл.). Хворі групи 2 в складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом), що забезпечило статистично значиме зниження ( $p<0,05$ ) всіх показників (рівня глюкози натщесерце, рівня глюкози через 2 години після навантаження глюкозою, рівня інсуліну в плазмі крові і показника НОМА-IR) в порівнянні з показниками до початку лікування, починаючи з другого тижня його проведення. Також, починаючи з 8 тижня лікування, рівень глюкози через 2 години після навантаження глюкозою став статистично значимо нижчий ( $p<0,05$ ), ніж аналогічний показник у 1 групі (табл.).

Найбільш істотними були зміни у хворих 3 групи, які в складі

стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували тіотриазолін у дозі 300 мг на добу (по 100 мг на прийом у три прийоми) і розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом) (табл.). Перш за все треба відзначити, що вихідний рівень інсуліну був найвищим саме у хворих 3 групи, цей показник статистично значимо вищий ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих 1 групи (табл.). Починаючи з другого тижня лікування і до його закінчення через 16 тижнів спостерігалось зниження показників вуглеводного обміну. З восьмого тижня лікування рівень глюкози натщесерце став статистично значимо нижчим ( $p < 0,05$ ), ніж аналогічний показник в 1 і 2 групах (табл.).

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку ( $p < 0,05$ ) середнього ступеня вираженості між показника-

ми НвА1с після лікування (16 тиждень) і рівнем глюкози натще. Так, для пацієнтів першої групи НвА1с після лікування (16 тиждень) корелює з рівнем глюкози натще (2 тиждень, 8 тиждень), коефіцієнт кореляції відмінний від 0 ( $r = +0,57$  і  $r = +0,72$ , відповідно). Для пацієнтів третьої групи НвА1с після лікування (16 тиждень) корелює з рівнем глюкози натще (2 тиждень, 4 тиждень), коефіцієнт кореляції відмінний від 0 ( $r = +0,55$  і  $r = +0,54$ , відповідно). При цьому слід зазначити, що в цих двох групах виявлений також сильний позитивний кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ) між показниками НвА1с до лікування і вихідним рівнем глюкози натще ( $r = +0,71$  для пацієнтів першої групи і  $r = +0,75$  для пацієнтів третьої групи).

#### ВИСНОВКИ

1. Відсутність у стандартній антигіпертензивній фармакотерапії (периндоприл + кандесартан) метаболітотропних лікарських за-

собів не сприяє будь-яким змінам у хворих на гіпертонічну хворобу (1 група) з боку показників обміну вуглеводів і подоланню інсулінорезистентності.

2. Включення до стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан) у хворих на гіпертонічну хворобу розиглітазону (2 група) сприяє зниженню як глікемії натщесерце і глікемії через 2 години після навантаження глюкозою, так і суттєвому ( $p < 0,05$ ) зниженню індекса НОМА-IR.

3. Найбільш суттєвий вплив на інсулінорезистентність у хворих на гіпертонічну хворобу дає включення до комбінації периндоприл + кандесартан розиглітазону і тіотриазоліну (3 група), що проявляється більш вираженим зниженням глікемії натщесерце і глікемії через 2 години після навантаження глюкозою і особливо індексу НОМА-IR, значення якого були статистично ( $p < 0,05$ ) вищими, ніж у хворих 2 групи.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ахметзянова Э.Х., Аллабердина Д.У. //Рос. кардиол. журн. — 2006. — №1. — С. 25-28.
2. Волов Н.А., Кокорин В.А., Люсов В.А. //Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №19. — С. 16-18.
3. Джанашия П.Х., Диденко В.А. //Рос. кардиол. журн. — 1999. — №5. — С. 43-47.
4. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. и др. //Рус. мед. журн. — 1997. — Т. 5, №7. — С. 551-558.
5. Казаков В.Н., Лях Ю.Е., Кутько И.И. и др. Теоретические и практические аспекты автоматизированной информационной системы "Депрессии". — Серия "Очерки биологической и медицинской информатики". — Донецк: Изд-во ДонГМУ, 2001. — 160 с.
6. Кириченко А.А. //Практикующий врач. — 2003. — №1. — С. 31-37.
7. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. //Рос. кардиол. журн. — 2006. — №5. — С. 34-38.
8. Кукес В.Г., Семенов А.В., Сычев Д.А. //Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №20. — С. 48-54.
9. Кукес В.Г., Семенов А.В. //Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №27. — С. 34-38.
10. Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др. Метаболитотропные препараты. — Запорожье, 2007. — 309 с.
11. Мареев Ю.В. //Практикующий врач. — 2000. — №8. — С. 23-24.
12. Мельник М.В. //Кардиол. — 2000. — №8. — С. 26-32.
13. Мельник М.В., Рыбкина Т.Е., Чубаров М.В. и др. //Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №21. — С. 16-19.
14. Нальотова О.М., Гур'янов В.Г. //Укр. мед. альманах. — 2010. — Т. 13, №1. — С. 80-83.
15. Нальотова О.М., Гур'янов В.Г. //Клін. фармація. — 2010. — Т. 14, №1. — С. 13-17.
16. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б. и др. //Артериальная гипертензия. — 2002. — Т. 8, №6. — С. 202-205.
17. Chu C.M., Cosper P., Orio F. et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 194, №1. — P. 100-104.

18. Carnevale Schianca G.P., Castello L., Rapetti R. et al. // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. — 2006. — Vol. 16, №5. — P. 339-344.
19. Elliott W.J. // *Curr. Probl. Cardiol.* — 2007. — Vol. 32, №4. — P. 201-259.
20. Goodfriend T.L. // *Hypertens.* — 2007. — Vol. 49, №4. — P. 763-764.
21. LaRosa J.C. // *Women Health Issues*. — 2000. — Vol. 10, №2. — P. 161-165.

Адреса для листування: 83003, м. Донецьк,  
пр. Ілліча, 16. Тел. (62) 385-95-00.  
Донецький національний медичний університет  
ім. М.Горького

Надійшла до редакції 08.09.2010 р.

### Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **метамізол натрію, пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід** (Спазмолітичні засоби у комбінації з аналгетиками. Код АТС A03D A02)

Хворому М. (36 років) для усунення мігренозного головного болю було введено внутрішньом’язово 2 мл препарату, який містить метамізол натрію, пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід. Через 2 години після введення у нього розвинувся ангіоневротичний набряк. Препарат, який містить метамізол натрію, пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід, було відмінено. Викликана карета швидкої допомоги, призначено фармакотерапію: дексаметазон, кальцію глюконат, хлоропірамін, лоратадин. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків. Раніше відмічалась алергічна реакція на антибіотики, цитрамон.

Інформація надійшла від регіонального відділення ДФЦ МОЗ України м. Києва (КМСШМД).

Про підозрювану побічну дію препарату, діючою речовиною якого є **еналаприлу малеат** (Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту. Код АТС C09A A02)

Хворому Ч. (71 рік) з діагнозом: ІХС, СН II ФК, постінфарктний кардіосклероз СН II А, гіпертонічна хвороба II ст. було призначено препарат, діючою речовиною якого є еналаприлу малеат (перорально по 5 мг 2 рази на добу). Через 12 годин після першого прийому у хворого розвинувся набряк Квінке. Одночасно він приймав предуктал, аспетер. Препарат, діючою речовиною якого є еналаприлу малеат, було відмінено. Реакцію купірували за допомогою дексаметазону, супрастину, ентеросгелю. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Полтавського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України (Семенівська ЦРЛ).

---

Просимо про виникнення будь-якої підозрюваної побічної дії при застосуванні ліків обов’язково повідомляти у відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України за адресою: 01042, м. Київ, вул. Чигоріна, 18, тел./факс 286-7505, email: [vigilance@pharma-center.kiev.ua](mailto:vigilance@pharma-center.kiev.ua).

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАДОВОЛЕНOSTІ СЛУХАЧІВ КУРСІВ ВІД НАВЧАННЯ З КОСМЕТОЛОГІЇ

*Ж.Ібрагім, Ст.Георгієв, Зл.Димитрова, Д.Димитров\**

Пловдивський медичний університет  
Варненський медичний університет\*

*Ключові слова: косметична освіта; медичні знання; поведінка*

*Досліджена думка групи слухачів курсів, які навчаються за фахом “Косметологія” у Центрі професійного навчання “Топ б’юті” у м. Софії. Навчання проводиться за навчальною програмою, що відповідає вимогам Європейського союзу до навчання за фахом “Косметологія”. Результати показують, що більша частина слухачів не має базових знань з санітарної і косметичної культури, а це може призвести до погіршення якості наданих населенню косметичних послуг.*

Успіх у навчанні за фахом “Косметологія” полягає в засвоєнні системи знань, умінь та навичок надання косметичних послуг, пов’язаних зі здоров’ям та красою людини. Основне завдання при підготовці учнів — створити визначене клінічне мислення і правильний підхід при плануванні та наданні косметичних послуг.

Основна мета навчання з косметології полягає у реалізації трьох основних задач:

- Вивчення суті професії косметолога, основ краси і здоров’я людини та косметичного догляду. Ця частина навчання з’ясовує зв’язок між косметичним доглядом і гуманітарними дисциплінами: психологією, гігієною, етикою тощо.
- Вивчення положень косметичного догляду за здоровою і хворою людиною — лікарняна гігієна, лабораторні дослідження, медикаменти, види терапії і косметична техніка.
- Розгляд основних патологічних станів і симптомів у косметичній практиці, косметичний діагноз і планування косметичних процедур.

Навчання здійснюється у наступній формі: протягом кожного навчального року студенти мають проходити хоча б два письмові тести з кожної теоретичної дисципліни та іспит з кожної практичної дисципліни. Під час усього циклу навчання студенти виконують курсові роботи з декількох навчальних дисциплін за їхнім вибором.

### Матеріали та методи

Використаний метод прямого індивідуального анкетування. Опитані слухачі за фахом “Косметологія” при Центрі професійного навчання “Топ б’юті”, м. Софія за період 2005-2008 рр. Відповіді оброблені шляхом статистичного аналізу, і після оцінки результатів зроблені відповідні висновки. З розданих 70 анкетних карток заповнено і повернуто 66, тобто кількість опитаних складає 94,3%.

### Результати та їх обговорення

В анкетне опитування включені слухачі курсів за фахом “Косметологія”, які навчаються у Цент-

рі професійного навчання “Топ б’юті” м. Софії. Їхній віковий розподіл наступний: 14% чоловіків та 86% жінок. Спостерігається велика вікова різниця — з 19 до 58 років, а середній вік становить 32 р. (рис. 1).

Аналіз переваг обох статей свідчить, що жінки більш зацікавлені в навчанні з косметології, ніж чоловіки.

Відповідно до нормативних документів та ст.14 ЗПОО (закону про професійне навчання та освіту) кандидати, що бажають навчатися в Центрі професійного навчання, повинні мати документ про середню освіту. Аналіз переваг студентів за фахом “Косметологія” показує, що великий інтерес виявляють люди з вищою освітою (рис. 2).

Відповіді на запитання “Яку освіту маєте?” та “Чи є у вас медична освіта?” схематично представлені на рис. 3.

Інтерес представляють відповіді на групу питань, які стосуються мети навчання — для одержання нової професії (40%) або для підвищення кваліфікації (37%).

Тільки 23% слухачів мають медичну освіту і лише 14% опитуваних із середньою освітою мають професію косметолога, тобто приблизно 1/3 з них навчається для того, щоб підвищити свою кваліфікацію.

**Ж.Ібрагім** — магістр-фармацевт, докторант кафедри фармацевтичних наук Пловдивського медичного університету (Болгарія)

**Д.Димитров** — доктор, доцент, декан фармацевтичного факультету Варненського медичного університету (Болгарія)

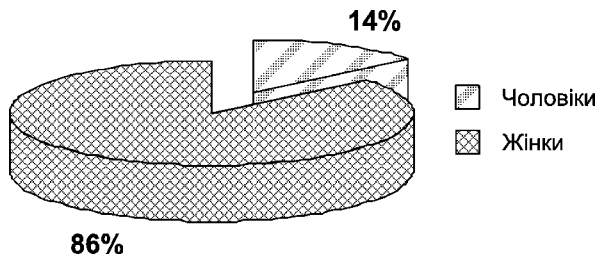


Рис. 1. Віковий розподіл

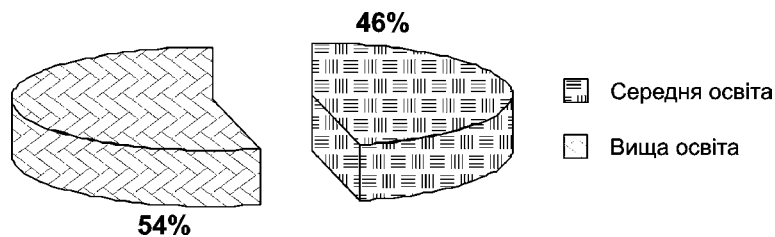


Рис. 2. Розподіл опитуваних у залежності від освіти

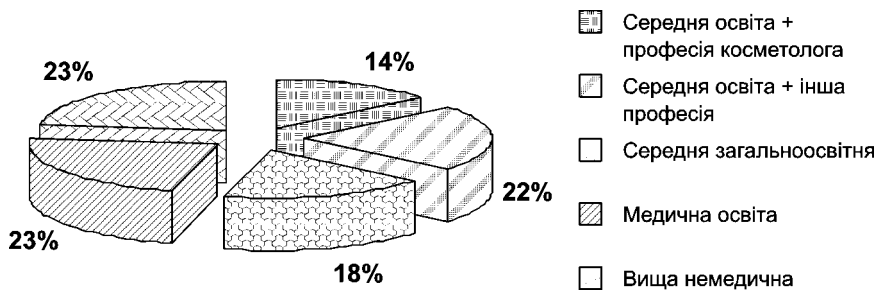


Рис. 3. Розподіл слухачів курсів відповідно до отриманої освіти

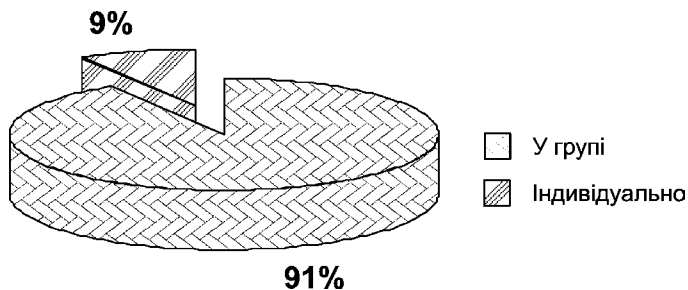


Рис. 4. Переваги у формі навчання

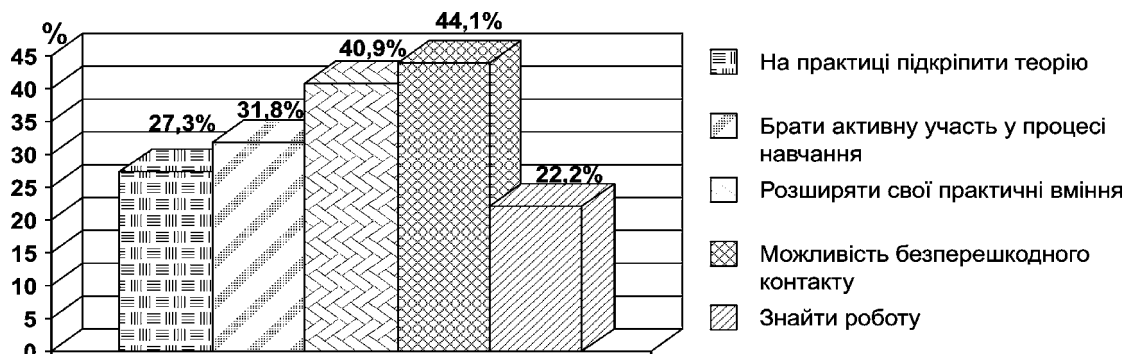


Рис. 5. Очікування від викладачів

Тому усі повідомляють, що мають необхідність одержання знань у наступних областях: діагноз шкіри, основна характеристика сучасного масажу шкіри, косметичні послуги, пов'язані зі здоров'ям та красою людини, дерматологія у косметології, професійне клінічне мислення та індивідуальний підхід до планування і надання косметичних послуг та лікування, сучасні засоби для здійснення косметичних процедур, косметична апаратура, технологія виробництва косметичних продуктів, застосування ароматерапії, фітотерапії та антистресової терапії у косметології, новини світової косметології, види масажів і догляд за тілом, декоративна косметика.

На запитання, яка форма навчання підходить для навчання за фахом косметологія, 91% студентів відповідають, що найбільш підходящою формою навчання є партнерство в групі. Відносна частка тих, хто віддає перевагу індивідуальному навчанню, низька (9%) (рис. 4).

Стосовно вимог до викладачів 40% опитуваних вказують, що хочуть, щоб матеріал подавався цікаво у вигляді вільної розмови та обговорення всіх тем, які цікавлять студентів. Відносна частка тих, хто віддає перевагу наявності стимулу для активної участі в процесі навчання і максимального контакту та роботи з клієнтами, становить 31,8%; 27,3% бажають на практиці застосовувати те, що вони вчили в теорії, і відчувати на власному досвіді максимальний зв'язок між теорією і практикою (рис. 5).



Через специфічність навчання за фахом “Косметологія”, яке передбачає роботу зі студентами, великий відсоток (77,27%) студентів воліють проходити перевірку шляхом тестування і тільки 22,73% вважають, що тести не підходять для навчання з косметології.

### ВИСНОВКИ

Сучасна косметологія займається доглядом за шкірою та її придатками — волоссям і нігтями, усуненням різних уроджених та придбаних дефектів, які не представляють небезпеки для здоров’я, але роблять шкіру некрасивою і впливають на самопочуття людини. Вона є також мистец-

твом збереження своєї природної краси і додаткової прикраси шкіри, волосся, очей та тіла.

Професія косметолог вимагає від тих, хто її практикує, не тільки спритності і швидкості рук, але й наявності багатьох психологічних якостей — такту, кмітливості, уміння, а також глибоких пізнань в областях, які безпосередньо або індивідуально стосуються краси людського тіла і зовнішнього вигляду людини.

У результаті проведеного опитування думок слухачів курсів з косметології можна зробити наступні висновки:

- при навчанні за фахом “Косметологія” необхідно включи-

ти в навчальну програму майбутніх косметологів медичні предмети;

- найбільш підходяща форма навчання — це навчання в групі з можливістю одержання індивідуальної консультації;
- обговорення кожної теми під час навчання, а також приваблива форма подачі матеріалу для створення мотивації в учнів для більш активної участі;
- навчання за фахом “Косметологія” повинно проводитися в медичному коледжі при медичному університеті зі строком навчання три роки з наступним одержанням ступеня бакалавра.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Ангелов Г. *Образованието: нови лицензи, стар манталитет. Преглед на стопанската политика.* — Софія, 2008. — ISSN 1313-05442.
2. *Закон за професионалното образование и обучение, 1999. Изм. и доп. до 2008 г.*
3. <http://www.cidesco.com>

Адреса для листування: Болгария,  
г. Пловдив 4000, бул. Васил Априлов, 15, МУ,  
Фармацевтичен Факултет,  
Проф. Златка Димитрова, дфн 1

Надійшла до редакції 19.02.2010 р.

## ФАРМАКОКІНЕТИКА $^{14}\text{C}$ -МАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ В ОРГАНІЗМІ БІЛИХ МИШЕЙ

М.Я.Головенко, І.Ю.Борисюк, О.Б.Ліхота

Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України

**Ключові слова:**  $^{14}\text{C}$ -масляна кислота; фармакокінетика; всмоктування; розподіл; елімінація

*Проведено дослідження кінетики процесів всмоктування, транзиту і реабсорбції представника коротколанцюгових жирних кислот —  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти в організмі експериментальних тварин. Отримані результати демонструють високу швидкість надходження сполуки в плазму крові як при внутрішньовенному, так і при пероральному введенні. Розраховані фармакокінетичні параметри проникнення та елімінації  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти з плазми крові. При співвідношенні площ під кривими “концентрація — час” було встановлено, що в плазму крові надходить близько 100% введеної дози. Показано, що всмоктування відбувається з достатньою швидкістю в нижніх відділах шлунково-кишкового тракту. Розраховані константи всмоктування та евакуації  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти з усіх відділів ШКТ та відмічено, що для впливу на перистальтику кишечника сполука повинна бути в недисоційованому вигляді. Після всмоктування масляна кислота досить легко розподіляється, тому були розраховані константи швидкості елімінації з відповідних органів і тканин. Окрім того, показана можливість реабсорбції, що наглядно продемонстровано при внутрішньовенному введенні, та кишково-печінкової циркуляції (наявність радіоактивного матеріалу у жовчному міхурі).*

Коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК), до яких відносяться оцтова, пропіонова, ізомасляна, масляна, ізовалеріанова, валеріанова, ізокапронова і капронова кислоти, є основним продуктом мікробної ферментації вуглеводів, жирів і білків. Показано [35], що КЖК володіють антибактеріальною активністю, завдяки чому вони служать важливим чинником у підтримці балансу мікробної екосистеми, перешкоджаючи колонізації кишечника патогенними мікроорганізмами, і служать промоторами зростання деяких анаеробних бактерій. Разом з КЖК всмоктуються іони натрію, калію, хлору і води. Від всмоктування КЖК залежить вміст карбонатів у просвіті кишечника і рН кишкового вмісту [16, 30]. У жуйних тварин КЖК забезпечують майже 70% енергетичних потреб організму. Хоча справжній внесок цих кислот в енергетич-

ний баланс людини не встановлено, вважають, що він складає до 20-25% щоденної потреби, особливо коли їжа багата рослинною клітковиною. Особливо велика роль кислот з парною кількістю атомів вуглецю — оцтової, масляної та капронової кислот [21].

КЖК, особливо масляна кислота, є основним джерелом харчування колоноцитів, забезпечуючи їх енергією майже на 70% [22, 30]. Також КЖК стимулюють проліферацію кишкового епітелію [36]. Їх відсутність у просвіті кишки або порушення утилізації колоноцитами призводять до розвитку виразкового коліту та інших запальних захворювань кишечника [2, 13].

Масляна кислота діє на багатоклітинні регулятори, які беруть участь у диференціюванні епітелію товстого кишечника. Численні дослідження показали захисну роль масляної кислоти відносно появи і зростання ракової пухли-

ни товстого кишечника. Можливо, в цьому полягає антиканцерогенна дія дієти, багатої на рослинну клітковину.

У КЖК виявлено ще багато інших властивостей, які до кінця не вивчені. Наприклад, регулювати глікогенез і утворення кетонів у печінці [28], розслабляти гладку мускулатуру кишечника [7] і мезентеріальних судин [1], впливати на рівень деяких гормонів гіпофізу (гонадотропінів [5], соматотропного гормону [20]), пригнічувати реплікацію вірусів герпесу і цитомегаловірусу [3, 37].

Небезрезультатно досліджується роль КЖК у патогенезі різних інших патологічних станів: коло ректальної аденоми [29], анемії [34], артеріальної гіпертензії [18], антибіотикоасоційованої діареї, інтоксикаційного синдрому, хвороби оперованого кишечника [15], синдрому мальабсорбції, раку яєчників [14], розвиток яких пов'язують з недостатністю КЖК. Ведуться численні розробки методів лікування вищевказаних захворювань з використанням безпосе-

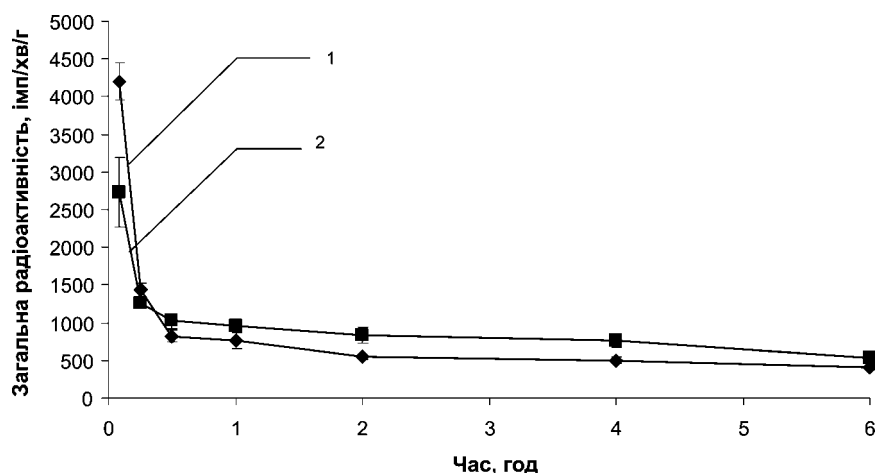


Рис. 1. Концентрація  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти у плазмі крові:  
1 — при внутрішньовенному введенні 2 ммоль/кг,  
2 — при пероральному введенні 2 ммоль/кг

редньо КЖК або дієтичної стимуляції мікрофлори рослинною клітковиною [25].

Все вищесказане свідчить про необхідність вивчення кінетики процесів всмоктування, транзиту і реабсорбції представника КЖК —  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти в організмі експериментальних тварин з метою прогнозування даних процесів у людини, що і стало метою нашого дослідження.

### Матеріали та методи

$^{14}\text{C}$ -Масляну кислоту в розчині 0,9% NaCl вводили мишам (22-24 г) внутрішньовенно та інтрагастрально в дозі 2 ммоль/кг за проміжки часу (0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 і 6 годин) до відбору біологічного матеріалу (плазми крові, ділянок ШКТ, органів і тканин). Тварини утримувались в умовах вільного доступу до води і добової депривації їжі. Для відбору біологічного матеріалу тварин попередньо наркотизували і декапітували, збираючи кров у центрифужні пробірки, попередньо обмиті гепарином. Визначення вмісту радіоактивного матеріалу в плазмі крові (4 тис. об./хв, 15 хв) проводили, відбираючи аліквоту (0,2 см<sup>3</sup>) в сцинтиляційні флакони, додаючи 0,5-1 см<sup>3</sup> тритону X-100, 10 см<sup>3</sup> толуольно-спиртового сцинтилятора. Вміст радіоактивного матеріалу у відділах ШКТ (шлунок, тонка, товста і пряма кишки) та в органах і тканинах (селезінка, нирки, серцевий м'яз, ле-

гені, жирова тканина) проводили після попереднього розчинення в 1 см<sup>3</sup> мурашиної кислоти на водняній бані (об'єм відібраної аліквоти складав 0,2 см<sup>3</sup>). Жовчний міхур відокремлювали від печінки накладанням лігатури, після чого поміщали у флакони і проколювали голкою для вивільнення вмісту. Кількість радіоактивного матеріалу в пробах визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі Canberra PACKARD TRI CARB 2700. Дані представлено як 10<sup>4</sup> імпл./хв/мл(г) (у разі жовчного міхура розрахунки велись на його об'єм) та оброблено за допомогою статистичного пакету програм MS Excel.

Білих мишей утримували у відповідності з "Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин".

### Результати та їх обговорення

Коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК) всмоктуються безпосередньо в кров через капіляри кишкового тракту і проходять через воротну вену, як і інші поживні речовини. Концентрація масляної кислоти та її метаболітів швидко збільшується, доки не досягне її рівня концентрації у крові.

Теоретично можна припустити, що проникнення масляної кислоти в кров здійснюється міжклітинним шляхом. Про це свідчать наступні факти: молекулярна маса — 88,105 (для кризь-

клітинного транспорту цей показник повинен мати значення більше 190); вона добре розчинна у воді та має рКа 4,82. Згідно з розрахованим співвідношенням Хендерсона-Гасельбаха 95-99,9% масляної кислоти представлено в дисоційованій формі у фізіологічному рН (рН 6-8) товстого кишечника. Також у роботі [17] показано, що масляна кислота в якості аніона переважно всмоктується міжклітинним шляхом у проксимальній частині товстого кишечника. Крім того, масляна кислота є останньою ланкою метаболізму бутанолу (бутанол → масляний альдегід → масляна кислота), який проникає в кров міжклітинним шляхом. З літературних даних [11, 31] видно, що КЖК, в тому числі і масляна кислота, всмоктуються шляхом пасивної дифузії у вигляді протонуваних форм крізь епітеліальні клітини мембран. Враховуючи гіпотезу рН-розподілу, показано [23], що набагато швидше крізь апікальні мембрани проходили б недисоційовані форми, ніж дисоційовані фракції.

Отримані результати (рис. 1) демонструють високу швидкість надходження  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти в плазму крові при всіх схемах її введення, максимальна концентрація досягається за 5 хв досліду. В експериментальних тварин спостерігається двофазовий характер процесу елімінації з крові, де швидка її фаза триває приблизно 0,5 год (константа швидкості при внутрішньовенному введенні складає 0,9162, а при пероральному — 0,5615), а потім спостерігається друга повільна фаза, де елімінація  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти з плазми крові відбувається з майже постійною швидкістю (константа швидкості при внутрішньовенному введенні складає 0,2909, а при пероральному значно вище — 0,3241). Зареєстроване зниження концентрації  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти в плазмі крові у всіх випадках свідчить про достатньо високу швидкість розподілу в організмі експериментальних тварин.

Фармакокінетичні параметри проникнення та елімінації  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти з плазми крові пред-



Таблиця

**Кінетичні параметри проникнення та елімінації  
<sup>14</sup>С-масляної кислоти в залежності від концентраційного  
градієнта в системі ШКТ-кров**

Фармакокінетичний параметр	Внутрішньовенно, 2 ммоль/кг	Інтрагастрально, 2 ммоль/кг
Константа швидкості переносу з периферичної камери в центральну, $k_{21}$ , год <sup>-1</sup>	0,78±0,31	—
Константа швидкості переносу з центральної камери в периферичну, $k_{12}$ , год <sup>-1</sup>	4,85±3,38	—
Константа елімінації з центральної камери, $k_{13}$ , год <sup>-1</sup>	0,64±0,32	—
Кінетичний об'єм розподілу, $V_c$ , см <sup>3</sup> /кг	114,64±13,12	—
Стационарний об'єм розподілу, $V_{dss}$ , см <sup>3</sup> /кг	827,26±298,9	—
Загальний кліренс, $Cl_{ag}$ , см <sup>3</sup> /год·кг	74,37±2,52	73,51±2,5
Період напіврозподілу, $t_{\alpha 1/2}$ , год	0,1±0,03	6,02±0,26
Період напівелімінації, $t_{\beta 1/2}$ , год	9,46±0,65	—
Площа під кривою, $AUC_{ag}$ , ммоль/см <sup>3</sup> ·год	0,657±0,072	0,67±0,08
Середній час утримання, MRT, год	12,42±1,87	8,34±1,4
Біодоступність, F		~100%

ставлено в таблиці. Зокрема, відсутність петлі гістерезису дає можливість віднести плазму крові до центрального відсіку кінетичної схеми, припускаючи лінійність фармакокінетичних процесів, що перебігають. Достатньо великий стаціонарний об'єм розподілу <sup>14</sup>С-масляної кислоти (приблизно 827±298 см<sup>3</sup>/кг) при внутрішньовенному введенні вказує на високий

ступінь його надходження в периферичний відсік організму. Це підтверджено і константою надходження із центральної камери в периферичну ( $k_{12}$  складає для плазми крові 4,85±3,38 год<sup>-1</sup>). У той же час обмін між центральною та периферичною камерами здійснюється достатньо інтенсивно (константа переходу <sup>14</sup>С-масляної кислоти для плазми крові з

периферичної камери в центральну  $k_{21}$  складає 0,78±0,31 год<sup>-1</sup>). Розрахунок відповідних фармакокінетичних констант при пероральному введенні масляної кислоти було ускладнено наявністю практично стаціонарного процесу. Процес розподілу масляної кислоти в організмі перебігає з достатньо високою швидкістю при інтрагастральному введенні (період напіврозподілу  $t_{\alpha 1/2}$  складає 6,02±0,26 год) і практично через 5 хв при внутрішньовенному введенні. Визначене позамоделним методом (методом статистичних моментів) середній час перебування (MRT) <sup>14</sup>С-масляної кислоти в організмі при внутрішньовенному введенні складає приблизно 12 год, у той час як при інтрагастральному введенні — приблизно 8 год. При співвідношенні площ під кривими “концентрація — час” при внутрішньовенному та інтрагастральному введеннях було встановлено, що в плазму крові надходить близько 100% введеної дози. Також при співставленні площ під фармакокінетичними кривими не була відмічена різниця при внутрішньовенному та інтрагастральному введеннях.

Всмоктування КЖК відбувається з достатньою швидкістю в нижніх відділах ШКТ. Швидкість всмоктування *in vivo* в сегментах товстого кишечника збільшується лінійно зі збільшенням концентрації КЖК в системному кровообігу [26]. У [10] показано, що транспорт КЖК в товстому кишечнику, до яких відноситься і масляна кислота, не є насиченим.

З метою виявлення механізму всмоктування <sup>14</sup>С-масляної кислоти було проведено дослідження її транспорту (транзиту) вздовж ШКТ (рис. 2). Найбільша концентрація була зареєстрована в шлунку тварин, де на протязі дослідів відбувалася елімінація та транспорт у відповідні відділи кишечника. Так, у шлунку високий вміст <sup>14</sup>С-масляної кислоти відмічено через 5 хв дослідів, з часом він знижується до стаціонарного рівня (2-6 год дослідів), що підтверджує можливість всмоктуван-

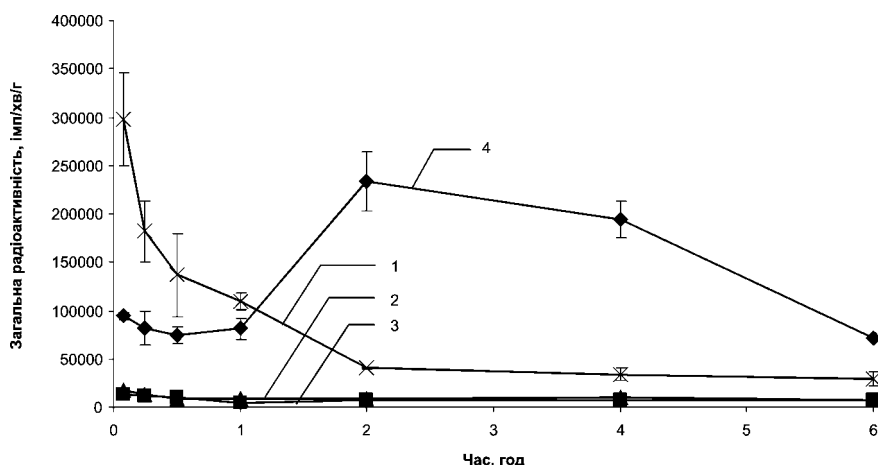


Рис. 2. Концентрація <sup>14</sup>С-масляної кислоти та її метаболітів у шлунково-кишковому тракті мишей при пероральному введенні 2 ммоль/кг: 1 — шлунок, 2 — тонка кишка, 3 — товста кишка, 4 — пряма кишка

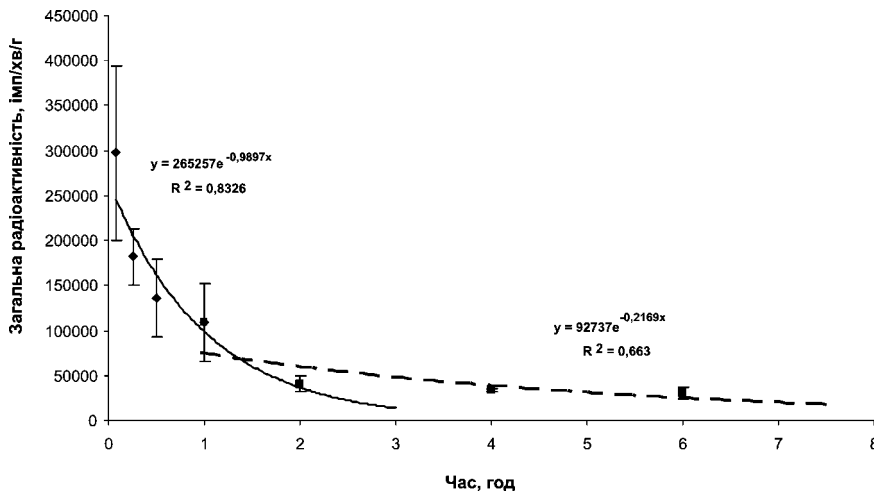


Рис. 3. Евакуація масляної кислоти зі шлунка при пероральному введенні мишам у дозі 2 ммоль/кг

ня саме шляхом простої дифузії. Рівномірність концентрацій в тонкому та товстому відділах кишечника свідчить про постійну швидкість надходження кислоти у ці відділи. У прямій кишці через 1 год спостерігається достовірне підвищення концентрації радіоактивного матеріалу, що дозволяє говорити про високу швидкість надходження та елімінацію кислоти. Відмітимо, що на частку прямої кишки припадає більша частина радіоактивного матеріалу, який реєструвався в кишечнику.

Також нами були розраховані константи всмоктування та евакуації  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти з усіх відділів ШКТ, як показано на рис. 3 на прикладі шлунка. Константа всмоктування  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти у шлунку становить 0,9897, найвища константа всмоктування реєструється в тонкому кишечнику — 1,6627, для товстого кишечника вона складає 0,614, а для прямого кишечника константа всмоктування значно вища — 0,8834. Отже, окрім тонкої кишки, товсту та пряму кишки можна віднести до альтернативних “вікон всмоктування” масляної кислоти. Евакуація  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти зі шлунка (константа швидкості 0,2169) відбувається значно швидше, ніж з тонкого та товстого відділів кишечника (константи швидкості 0,0178 та 0,088 відповідно). Константи швидкості евакуації з нижніх відділів кишечни-

ка збільшуються, так константа евакуації з прямого кишечника становить 0,288, що свідчить про високу швидкість елімінації.

Хоча відомо, що коротколанцюгові жирні кислоти спроможні знизити спорожнення шлунка [6], з іншого боку, вони не впливають на моторику верхніх відділів тонкого кишечника [9]. Показано [19], що при низьких (1 мм) та високих концентраціях (100 мм) не змінюється час та швидкість рухливості (моторика) у тощій кишці людини. Навіть після всмоктування у велике коло кровообігу КЖК, в тому числі і масляна кислота, не змінюють моторику порожньої кишки шурів [38] та не впливають на рухливість ізольованих сегментів верхніх відділів тонкої кишки *in vitro* [39]. Автори [8, 33] описали вплив концентрації КЖК на моторику товстої частини кишечника, відмічаючи, що низькі дози стимулюють моторику, тоді як високі гальмують рухливість. Тим не менше [12] не зареєстровано будь-яких змін у моториці кишечника собак, коли КЖК вводили у вигляді суміші солей натрію. Пізніше було доведено [32], що солі натрію КЖК не змінюють моторику товстого кишечника шурів *in vitro*, в той час як їх кислі форми гальмують рухливість. Треба відмітити, що ефективний вплив КЖК на перистальтику кишечника перш за все залежить від характеристик молекули: вплив оцтової кислоти менш

потужний, ніж пропіонової, в той час як масляна кислота найбільше впливає на моторику кишечника [32, 33, 27]. Таким чином, враховуючи всі дані, для впливу на перистальтику кишечника масляна кислота повинна бути в недисоційованому вигляді.

Відносна швидкість метаболічних процесів збільшується у напрямку масляна кислота → пропіонова кислота → оцтова кислота. Нами показано, що швидкість поглинання залежить від метаболічної активності епітелію. Численні дослідження *in vitro* та *in vivo* [4, 24] показали наявність інтенсивного метаболізму КЖК у епітелії. Невелика кількість масляної кислоти зв'язується з альбуміном плазми крові, приблизно до 10% у шурів і 30% — у овець [24]. На основі цих даних підраховано, що приблизно 90% масляної кислоти метаболізується до кетону та вуглекислого газу.

Молекула масляної кислоти має незначний заряд, тому після всмоктування досить легко розподіляється у відповідних органах та тканинах, що відображено на рис. 4. При пероральному та внутрішньовенному введенні максимальна концентрація  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти у відповідних органах і тканинах реєструється вже на 5 хв досліді. Найвища концентрація при пероральному введенні відмічена у нирках (основний орган екскреції), де елімінація з цього органу відбувається спочатку інтенсивно протягом 0,5 год з константою швидкості 0,6252, а потім повільно з константою швидкості 0,025, у той час як при внутрішньовенному введенні константа швидкості для першої фази елімінації з нирок складає 0,8083, а друга — приблизно у 10 разів інтенсивніше, ніж при пероральному введенні ( $k_{el2}=0,2119$ ). Однак найвища концентрація при внутрішньовенному введенні відмічена для селезінки, хоча елімінація з цього органу відбувається не настільки інтенсивно —  $k_{el1}=0,5518$  та  $k_{el2}=0,0977$ . Відповідні показники для селезінки при пероральному введенні складають  $k_{el1}=0,2379$  (у два рази повільніше,

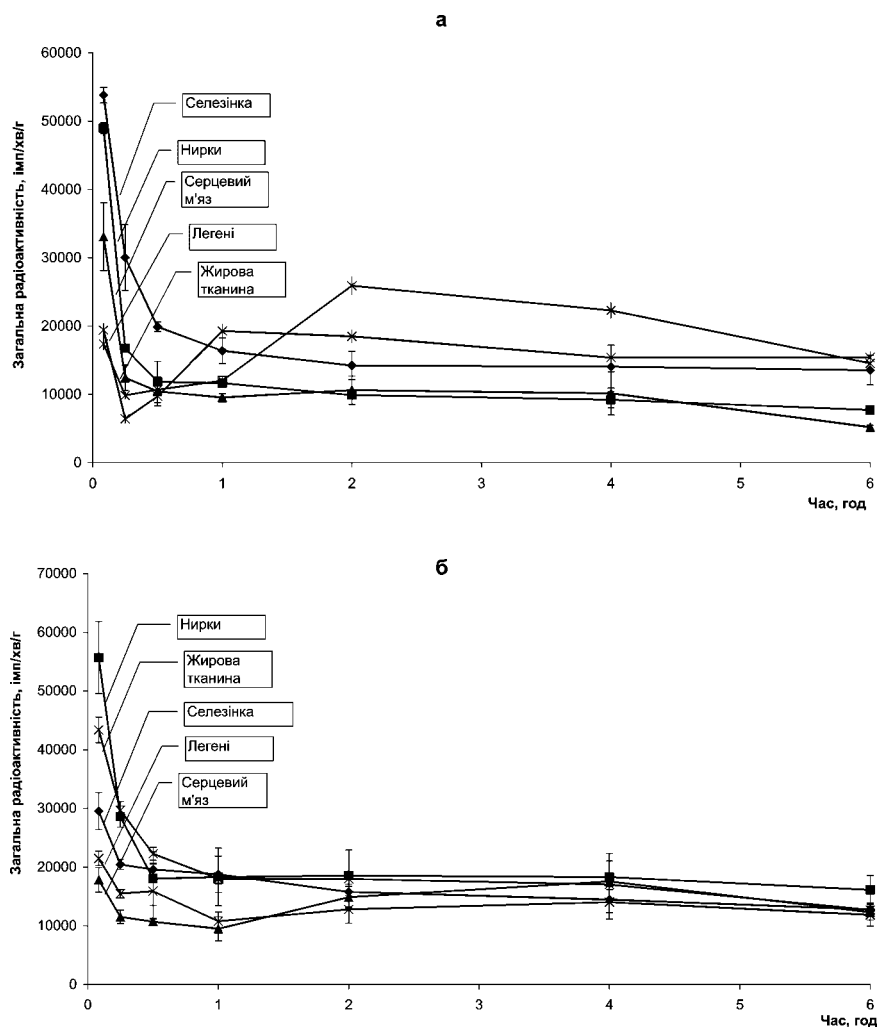


Рис. 4. Концентрація  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти у відповідних органах і тканинах:  
а — при внутрішньовенному введенні 2 ммоль/кг,  
б — при пероральному введенні 2 ммоль/кг

ніж при внутрішньовенному введенні) та  $k_{el2}=0,0702$ . При пероральному введенні у жировій тка-

нині відмічені високі концентрації сполуки, в той час як при внутрішньовенному відмічені най-

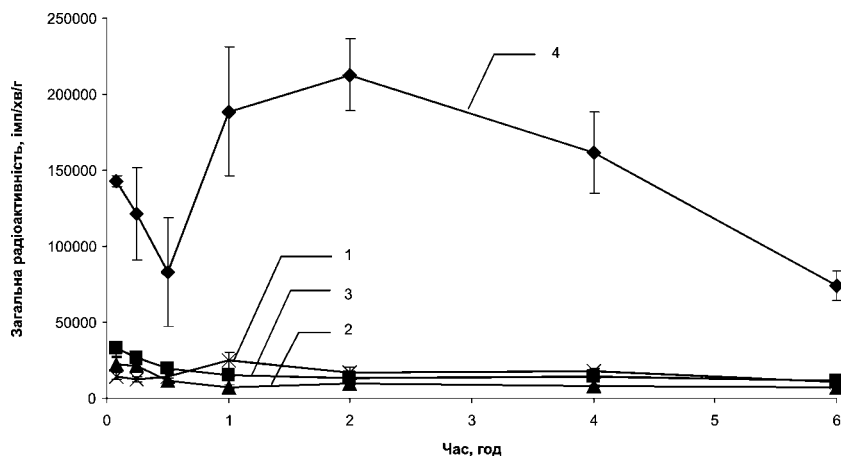


Рис. 5. Концентрація  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти у шлунково-кишковому тракті мишей при внутрішньовенному введенні 2 ммоль/кг:  
1 — шлунок, 2 — тонка кишка, 3 — товста кишка, 4 — пряма кишка

нижчі, але концентрація збільшується і максимальна концентрація реєструється на 1 год дослідження, після чого перебігає елімінація з константою швидкості 0,1433. Елімінація з жирової тканини при пероральному введенні відбувається інтенсивно із константою швидкості 0,3688 до 0,5 год, а потім більш повільно з константою швидкості 0,0682. Аналогічна картина спостерігається і для легенів при внутрішньовенному введенні; так максимальна концентрація досягається за 2 год дослідження з наступною елімінацією, константа швидкості якої складає 0,1444. При пероральному введенні масляної кислоти швидка фаза елімінації з легенів відбувається з константою швидкості 0,1794, а друга — повільніше ( $k_{el2}=0,0755$ ). Елімінація з серцевого м'язу при двох схемах введення має однакову картину: інтенсивно — константа швидкості при внутрішньовенному введенні, яка складає 0,6652, а при пероральному — 0,2952 (у три рази повільніше) та з першої години дослідження повільніше — константи швидкості складають 0,1185 та 0,1857 при внутрішньовенному та пероральному введенні відповідно.

Швидкий розподіл  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти в організмі експериментальних тварин може призвести до перевищення концентрацій в циркулюючій крові по відношенню до вмісту в ШКТ. Згідно з законом Фіка наявність високої концентрації в одному відсіку (плазма крові) сприяє появі і її вирівнюванню в іншому, наприклад, в ШКТ. З метою перевірки цього припущення ми створили високі концентрації  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти в крові на фоні відсутності його в ШКТ (внутрішньовенне введення).

По вмісту  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти в різних відділах ШКТ при її внутрішньовенному введенні (рис. 5) їх можна розташувати таким чином: пряма кишка > товста кишка > тонка кишка > шлунок. Згідно з концепцією "вікно всмоктування" найбільший вміст сполуки зареєстровано в прямій



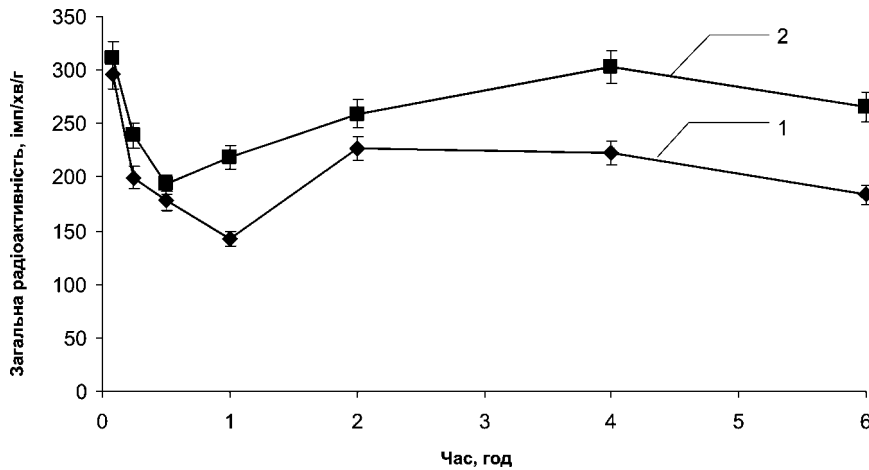


Рис. 6. Концентрація  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти у жовчному міхурі:  
1 — при внутрішньовенному введенні 2 ммоль/кг,  
2 — при пероральному введенні 2 ммоль/кг

кишці. Через годину дослідження концентрація у шлунку збільшується, що свідчить як про можливість реабсорбції, так і обмеженість всмоктування шляхом простої дифузії. Відмітимо, що співставлення концентрації сполуки

в плазмі крові і шлунку у визначені відрізки часу дослідження підтверджує наявність процесу реабсорбції (кров  $\rightarrow$  ШКТ).

Зазначимо, що процес реабсорбції залежить від багатьох факторів, таких як ступінь зв'язуван-

ня з білками сироватки крові, об'єм розподілу, ліпофільність, рКа, молекулярний розмір молекули та інтенсивність потоку крові в судинах травного каналу. Наявність радіоактивного матеріалу в різних відділах ШКТ при внутрішньовенному введенні  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти мишам може бути опосередковано також і кишково-печінковою циркуляцією. Не виключена можливість, що і в нашому випадку значний вміст радіоактивного матеріалу в кишечнику мишей є наслідком його проникнення у жовчний міхур (рис. 6), тобто сполука бере участь у "кишково-печінковій" циркуляції. Порівняння вмісту  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти в жовчному міхурі та в окремих відділах ШКТ дає можливість припустити, що "кишково-печінкова" циркуляція сполуки та її метаболітів є суттєвою складовою, але не вирішальною в процесі транспорту (реабсорбції).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Aaronson P.I., McKinnon W., Poston L. // *Br. J. of Pharmacol.* — 1996. — Vol. 117. — P. 365-371.
2. Ardizzone S., Porro G.B. // *Drugs.* — 1998. — Vol. 55. — P. 519-542.
3. Asai S., Nakamura Y., Yamamura M. et al. // *Arch. of Virol.* — 1991. — Vol. 119. — P. 291-296.
4. Bergman E.N. // *Physiol. Rev.* — 1990. — Vol. 70. — P. 567-590.
5. Boukhliq R., Martin G.B. // *Anim. Reprod. Sci.* — 1997. — Vol. 5. — P. 143-159.
6. Bruce L.A., Huber T.L. // *J. of Animal Sci.* — 1973. — Vol. 37. — P. 164-168.
7. Cherbut C., Aube A.C., Blottiere H.M., Galmiche J.P. // *Scand J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32 (Suppl. 222). — P. 58-61.
8. Cherbut C., Ferre J., Corpet D.E. et al. // *Digestive Diseases and Sci.* — 1991. — Vol. 36. — P. 1729-1734.
9. Cummings J.H. // *Gut.* — 1981. — Vol. 22. — P. 763-779.
10. Engelhardt W., Rechkemmer G. // *Experimental Physiol.* — 1992. — Vol. 77. — P. 491-499.
11. Engelhardt W., Ronnau K., Rechkemmer G. et al. // *Animal Feed Sci. and Technol.* — 1989. — Vol. 23. — P. 43-53.
12. Flourie B., Phillips S., Richter H. et al. // *Digestive Dis. and Sci.* — 1989. — Vol. 34. — P. 1185-1192.
13. Kim Y.I. // *Nutr. Rev.* — 1998. — Vol. 56. — P. 17-24.
14. Krupitza G., Harant H., Dittrich E. et al. // *Carcinogenesis.* — 1995. — Vol. 16. — P. 1199-1205.
15. Kuhbacher T., Schreiber S., Runkel N. // *Int. J. Colorectal Dis.* — 1998. — Vol. 13. — P. 196-207.
16. LeLeiko N.S., Walsh M.J. // *Pediatr. Clin. North Am.* — 1996. — Vol. 43. — P. 451-470.
17. Luciano L., Reale E., Rechkemmer G. et al. // *J. of Membrane Biol.* — 1984. — Vol. 82. — P. 145-156.
18. MacIver D.H., McNally P.G., Ollerenshaw J.D. et al. // *J. Hum. Hypertens.* — 1990. — Vol. 4. — P. 485-490.
19. Masliah C., Cherbut C., Bruley des Varannes S. et al. // *Digestive Dis. and Sci.* — 1992. — Vol. 37. — P. 193-197.
20. Matsunaga N., Wakiya M., Roh S.G. et al. // *Am. J. of Physiol.* — 1998. — Vol. 274. — E45-E51.
21. McNeil N.I. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1984. — Vol. 39. — P. 338-342.

22. Mortensen P. B., Clausen M. R. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 31(suppl. 216). — P. 132-148.
23. Rechkemmer G. // *In handbook of physiology, the gastrointestinal system IV* / Ed. M.Field, R.A.Frizzell. — New York: Oxford University Press, 1991. — P. 371-388.
24. Remesy C., Demigne C. // *Biochem. J.* — 1974. — Vol. 141. — P. 86-91.
25. Rothstein R.D., Rombeau J.L. // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 1998. — Vol. 27. — P. 387-401.
26. Ruppin H., Bar-Meir S., Soergel K.H. et al. // *Gastroenterol.* — 1980. — Vol. 78. — P. 1500-1507.
27. Salvador V., Cherbut C., Delort-Laval J. // *Proceedings of the Nutrition Soc.* — 1993. — Vol. 52. — P. 116A.
28. Sano H., Nakamura E., Takahashi H., Terashima Y. // *Comp. Biochem. Physiol.* — 1995. — Vol. 110. — P. 375-378.
29. Segal I. // *Eur. J. of Cancer Prevention.* — 1998. — Vol. 7 (5). — P. 387-391.
30. Sellin J.H., De Soignie R. // *Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 114. — P. 737-747.
31. Soergel K.H., Harig J.M., Loo F.D. et al. // *Acta veterinaria Scandinavica.* — 1989. — Vol. 86. — P. 107-115.
32. Squires P.E., Rumsey R.D.E., Edwards C.A. et al. // *Am. J. of Physiol.* — 1992. — Vol. 262. — G813-G817.
33. Svendsen P. // *Nordisk Veterinaermedicin.* — 1972. — Vol. 24. — P. 393-396.
34. Torkelson S., White B., Faller D.V. et al. // *Blood Cells, Molecules and Dis.* — 1996. — Vol. 22 (14). — P. 150-158.
35. Toshio M., Toshihiro Y., Akihiro M. et al. // *J. Jap. Soc. Food Sci. Technol.* — 1994. — Vol. 41. — N10.
36. Wang J., Friedman E.A. // *Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 114. — P. 940-946.
37. Wu Q. H., Ascensao J., Almeida G. et al. // *J. of Virol. Methods.* — 1994. — Vol. 47. — P. 37-50.
38. Yajima T. // *Japan. J. of Pharmacol.* — 1984. — Vol. 35. — P. 265-271.
39. Yokokura T., Yajima T., Hashimoto S. // *Life Sci.* — 1977. — Vol. 21. — P. 59-62.

Адреса для листування: 65111, м. Одеса,  
вул. Дніпропетровська дорога, 83, кв. 5.  
Тел. (48) 766-23-93.  
Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського  
НАН України

Надійшла до редакції 01.09.2010 р.

## ДІАГНОСТИКА ОТРУЄНЬ ТРАЗОДОНОМ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ СУДОВО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: гетероциклічні антидепресанти; тразодон; біологічний матеріал; тонкошарова хроматографія; кольорові реакції; УФ-спектроскопія; екстракційна фотоколориметрія*

*Вивчено розрізняючу спроможність відносно тразодону загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання лікарських речовин за методами О.О.Васильєвої, Стаса-Отто, В.П.Крамаренка, які дозволили виділити, відповідно,  $25,9 \pm 3,6\%$ ,  $27,9 \pm 2,2\%$ ,  $39,4 \pm 3,4\%$  досліджуваного антидепресанта. Показана можливість використання методу тонкошарової хроматографії, кольорових реакцій, УФ-спектроскопії для виявлення тразодону, виділеного з біологічного матеріалу, після попередньої додаткової очистки витяжок від супутніх домішок за допомогою методів екстракції та ТШХ. Кількісний вміст препарату в екстрактах встановлювали екстракційно-фотоелектроколориметричним методом за реакцією утворення іонного асоціату з кислотним азобарвником метиловим оранжевим. Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 до 150 мкг тразодону в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 1,05%. Отримані результати можуть бути використані для судово-токсикологічних досліджень біологічного матеріалу при смертельних отруєннях тразодоном.*

Тразодон — 2-[3-[4-(3-хлор-феніл)-1-піперазиніл]пропіл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-ону гідрохлорид, похідне триазолопіридину, відноситься до гетероциклічних антидепресантів. У тразодону тимолептична дія поєднується з анксиолітичним та транквілізуючим ефектами [4]. Препарат слабо інгібує зворотній захват серотоніну та відноситься до антидепресантів з неповністю з'ясованим механізмом фармакологічної дії [3].

Тразодон застосовується в сучасній медичній практиці для лікування депресій різноманітного походження, що супроводжуються тривогою та напруженням [3, 4], а також як ефективний засіб для швидкого купірування психопатологічних симптомів у хворих з героїновою та опійною наркоманією [7].

За літературними даними, тразодон неодноразово був причиною смертельних отруєнь [11, 12, 13], в основному, з суїцидними намірами. При цьому летальні дози тразодону знаходились у межах 2-4 г при пероральному вживанні, смертельні концентрації препарату в крові становили 9-33 мг/л.

Слід відмітити, що певна кількість смертельних отруєнь антидепресантами є комбінованими та згадується у зв'язку з сумісним прийомом з алкоголем, героїном, метадоном та іншими психотропними речовинами [8, 9, 10]. Внаслідок того, що патоморфологічна картина отруєння тразодоном є нехарактерною, важливе значення мають результати судово-токсикологічних досліджень біологічного матеріалу на вміст у ньому токсичної речовини.

У літературі наведені дані по ізолюванню тразодону з біологічного матеріалу ацетонітрилом та водою, підкисленою кислотою оцтовою [5]. Але при судово-токсикологічних дослідженнях біологічного матеріалу у випадках комбінованих лікарських отруєнь або при відсутності припущень про природу лікарського засобу доцільно використовувати загальноприйняті у судово-токсикологічному аналізі методи ізолювання лікарських сполук: екстракцією водою, підкисленою кислотою оксалатною (метод Васильєвої О.О.), екстракцією етанолом, підкисленим кислотою оксалатною (метод Стаса-Отто), екстракцією азотовмісних органічних основ водою, підкисленою кислотою сульфатною (метод Крамаренка В.П.) [2, 6].

Таким чином, метою наших досліджень було встановлення розрізняючої спроможності відносно тразодону загальноприйнятих у хіміко-токсикологічному аналізі



методів ізолювання лікарських сполук з біологічного матеріалу. Виявлення та кількісне визначення тразодону в отриманих екстрактах проводили за допомогою простих, доступних та ефективних стосовно судово-токсикологічного аналізу методів: тонкошарової хроматографії (ТШХ), УФ-спектроскопії, кольорових реакцій, екстракційної фотоелектроколориметрії.

### Матеріали та методи

Брали 20 г подрібненої печінки людини, яка загинула від травми, вміщували у стакан, додавали 2 мл водного розчину тразодону, який містив 2000 мкг препарату. Суміш ретельно перемішували і залишали на 24 години. Паралельно ставили “холості” досліди.

Виділення тразодону з печінки водою, підкисленою кислотою оксалатною, проводили за методом Васильєвої О.О.; етанолом, підкисленим кислотою оксалатною — за методом Стаса-Отто; водою, підкисленою кислотою сульфатною — за методом Крамаренка В.П. [2]. При цьому, зменшивши наважку біологічного об'єкта в п'ять разів, об'єми органічних розчинників зменшували вдвічі.

Отримані таким чином екстракти з біологічного матеріалу містили значну кількість супутніх домішок, які потім видаляли за допомогою додаткової екстракційної очистки.

За літературними даними, у найбільшій кількості тразодон екстрагує хлороформ з лужного середовища при рН 12 (ступінь екстракції складає 96%). Видалення ж співекстрактивних речовин краще проводити за допомогою діетилового етеру з кислого середовища при рН 2 [5].

З метою очистки ми переносили хлороформні екстракти до фарфорової чашки, випаровували їх на водяній бані при температурі, не вищій, ніж 40°C до видалення органічного розчинника. Потім до сухого залишку у фарфоровій чашці додавали 20 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної, вміст чашки ретельно перемішували, перенесли до ділильної лійки і кислий

розчин двічі (по 10 мл) збовтували з діетиловим етером, відкидаючи фазу органічного розчинника. Після цього кислий водний залишок підлужували 20% розчином натрію гідроксиду до рН 12 і тричі екстрагували тразодон хлороформом по 10 мл кожного разу. Хлороформні витяжки фільтрували через паперовий фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату у мірну колбу об'ємом 50 мл і доводили до позначки хлороформом.

Після цього проводили ідентифікацію та кількісне визначення тразодону в отриманих екстрактах.

При виявленні тразодону у витяжках за допомогою кольорових реакцій використовували кислоту нітратну концентровану (спостерігали жовте забарвлення), реактиви Лібермана (фіолетове забарвлення, яке зникає), Манделіна (сіре забарвлення, яке переходить у фіолетове). Паралельно проводили контрольні досліди зі стандартним розчином тразодону в хлороформі (10 мкг/мл) та витяжкою з “холостого” досліді.

Виявлення тразодону в екстрактах за методом ТШХ проводили з використанням хроматографічних пластинок Merck (Silica gel 60 F254, розмір — 10x20 см); 5-10 мл хлороформної витяжки випаровували до мінімального об'єму (0,05 мл) і наносили в одну точку на лінію старту хроматографічної пластинки. Нанесений об'єм відповідав від 2 до 4 г досліджуваного біологічного об'єкта. На відстані 2 см від вказаної точки наносили розчин “свідка” тразодону (10 мкг у пробі). У третю точку наносили 5 мл випареної витяжки, одержаної у “холостому” досліді. Хроматограми розвивали послідовно у двох рухомих фазах: хлороформ (з метою розділення досліджуваної речовини та супутніх домішок з біологічного матеріалу) та метанол — амонію гідроксид 25% розчин (100:1,5). Після цього пластинки висушували на повітрі і плями тразодону проявляли в УФ-світлі за блакитною флюоресценцією (чутливість 1,0 мкг препарату в пробі) та за допомогою реактиву

Драгендорфа у модифікації за Мунье (оранжевий колір плям препарату на жовтому фоні; чутливість — 1,0 мкг тразодону в пробі). Плями тразодону, виділеного з печінки, та тразодону “свідка” співпадали за величинами  $R_f$  і становили  $0,58 \pm 0,02$ . Витяжки, отримані з “холостих” дослідів, не давали плям з вказаними значеннями  $R_f$ .

Підтвердження присутності тразодону в екстрактах проводили також УФ-спектроскопічним методом. Для цього з непроявленої смуги хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями “свідка” тразодону, знімали шар сорбенту, який двічі збовтували з метанолом та фільтрували. Ступінь елюювання тразодону при цьому становив  $97,8 \pm 1,0\%$ . Отриманий елюат випаровували, сухий залишок розчиняли в 4 мл кислоти хлоридної 0,1 М розчині. Як розчин порівняння використовували кислоту хлоридну 0,1 М розчин. УФ-спектр елюату був аналогічним спектру стандартного розчину тразодону в кислоті хлоридній 0,1 М розчині та мав три смуги поглинання при довжинах хвиль  $247 \pm 2$ ,  $274 \pm 2$  та  $310 \pm 2$  нм. Кількісний вміст тразодону у витяжках встановлювали екстракційно-фотоелектроколориметричним методом за реакцією утворення іонних асоціатів препарату з метиловим оранжевим за допомогою градувального графіка.

Градувальний графік будували з використанням стандартного розчину тразодону у воді, що містив 100 мкг препарату в 1 мл. Кількісне визначення проводили згідно з методикою, наведеною нами раніше [1].

Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 до 150 мкг тразодону в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 1,05%.

### Результати та їх обговорення

При розробці методів аналізу тразодону в біологічному матеріалі було встановлено, що після

Таблиця

**Результати екстракційно-фотометричного визначення тразодону, виділеного з печінки за методами Васильєвої О.О., Стаса-Отто, Крамаренка В.П. (середнє з п'яти визначень)**

Метод ізолювання	Додано тразодону до 20 г печінки, мкг	Виділено тразодону		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
Настоювання з водою, підкисленою кислотою оксалатною (метод Васильєвої О.О.)	2000	522	26,1	$\bar{X} = 25,9$ $S = 2,9$ $S_x = 1,3$ $\Delta X = 3,6$ $\epsilon = 13,9$ $X \pm \Delta X = 25,9 \pm 3,6$
		442	22,1	
		548	27,4	
		486	24,3	
		594	29,7	
Настоювання з етанолом, підкисленим кислотою оксалатною (метод Стаса-Отто)	2000	604	30,2	$\bar{X} = 27,9$ $S = 1,7$ $S_x = 0,8$ $\Delta X = 2,2$ $\epsilon = 7,9$ $X \pm \Delta X = 27,9 \pm 2,2$
		546	27,3	
		584	29,2	
		512	25,6	
		548	27,4	
Настоювання з водою, підкисленою кислотою сульфатною (метод Крамаренка В.П.)	2000	768	38,4	$\bar{X} = 39,4$ $S = 2,7$ $S_x = 1,2$ $\Delta X = 3,4$ $\epsilon = 8,6$ $X \pm \Delta X = 39,4 \pm 3,4$
		804	40,2	
		870	43,5	
		720	36,0	
		782	39,1	

ізолювання зазначеного препарату за методами Васильєвої О.О., Стаса-Отто, Крамаренка В.П. отримані біологічні екстракти вміщували значну кількість домішок, які заважали подальшому виявленню та кількісному визначенню досліджуваної “лікарської” отрути. Так, результати вимірювань показників оптичної густини, отримані екстракційно-фотометричним методом з метиловим оранжевим для екстрактів з “холостих” дослідів за наведеними

вище методами ізолювання, становили, відповідно, 0,055-0,10; 0,09-0,12; 0,06-0,12.

Для видалення супутніх домішок проводили додаткову екстракційну очистку витяжок за методикою, наведеною вище. Отримані таким чином очищені екстракти використовували для виявлення в них тразодону за методами ТШХ та кольорових реакцій. Ідентифікацію препарату за УФ-спектрами проводили тільки після додаткової очистки екстрак-

тів методом ТШХ, аналізуючи елюати з хроматограм.

Екстракційно-фотометричне визначення тразодону в одержаних після екстракційної очистки хлороформних екстрактах проводили на фоні “холостих” дослідів, оптична густина яких після додаткового екстракційного очищення не перевищувала 0,02-0,05 в області спектра, що відповідала максимуму світлопоглинання забарвлених розчинів іонних асоціатів тразодону з метиловим оранжевим.

Результати кількісного визначення тразодону, виділеного з печінки за методами Васильєвої О.О., Стаса-Отто, Крамаренка В.П., наведені в таблиці.

Як видно з викладеного вище, за допомогою запропонованих методик з печінки можна виділити 25,9±3,6%, 27,9±2,2%, 39,4±3,4% тразодону, відповідно.

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчено розрізняючу спроможність відносно тразодону загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання “лікарських” отрут за методами Васильєвої О.О., Стаса-Отто, Крамаренка В.П., які дозволили виділити, відповідно, 25,9±3,6%, 27,9±2,2%, 39,4±3,4% тразодону.

2. Показана можливість використання кольорових реакцій, ТШХ, УФ-спектроскопії, екстракційної фотоелектроколориметрії для виявлення та кількісного визначення тразодону в екстрактах з біологічного матеріалу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Баярка С.В., Бондар В.С., Карпушина С.А. // *Вісник фармації*. — 2009. — Т. 59, №3. — С. 23-26.
2. Вергейчик Т.Х. *Токсикологическая химия*. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 400 с.
3. Крылов В.И. // *ФАРМиндекс-Практик*. — 2003. — Вып. 5 — С. 22-32.
4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: 15-е изд.* — М.: ООО “Изд-во Новая Волна”, 2006. — С. 106-107.
5. Миронова Т.В. // *СМЭ*. — 1989. — Т. 32, №2. — С. 34-35.
6. *Токсикологическая химия: Учеб. для вузов* / Т.В.Плетенева, Е.М.Саломатин, А.В.Сыроежкин и др. — М.: ТЭОТАР-Медиа, 2005. — 512 с.
7. Урываев Ю.В., Надеждин А.В., Иванов А.И. и др. // *Нарколог*. — 2005. — №4. — С. 20-23.
8. Элленхорн М.Дж. *Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека. В 2-х т.* / Пер. с англ. — М.: Медицина, 2003. — Т. 1. — С. 647-697.

9. Carson H.J. //J. Leg. Med. — 2007. — Vol. XXX. — P. 1-4.  
10. Cheeta S., Schifano F., Oyefeso A. et al. //Brit. J. Psychiatry. — 2004. — №184. — P. 41-47.  
11. Clark's analysis of Drugs and Poisons. 3-rd Ed. [Електронний ресурс] / Laurent Y. Galichet. — 80 Min / 700 MB. — Pharmaceutical Press, 2005. — 1 електрон. опм. диск (CD-ROM); 12 см. — Систем. вимоги: Pentium; 128 Mb RAM; CD-ROM Windows XP / Vista. — Назва з титул. екрану.  
13. Goeringer K.E. //J. Forens. Sci. — 2000. — Vol. 45. — P. 850-856.  
14. Martin A., Pounder D.J. //Forens. Sci. Int. — 1992. — Vol. 56. — P. 201-207.

Адреса для листування: 61168, м. Харків,  
вул. Блюхера, 4. Тел. (572) 67-91-92.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 22.01.2010 р.

### Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, діючою речовиною якого є **преднізолон** (Кортикостероїд для системного застосування. Код АТС Н02АВ06)

Хворому С. (68 років) з діагнозом: ІХС, кардіосклероз, тріпотіння передсердь СН ІА, ХОЗЛ, легенева недостатність І-ІІ ст. було призначено препарат, діючою речовиною якого є ПРЕДНІЗОЛОН (внутрішньовенно по 25 мг один раз на добу). Під час введення препарату, діючою речовиною якого є преднізолон, у нього виник бронхоспазм, свистяче дихання, ціаноз, задишка. Одночасно приймав верошпірон, дигоксин, кордарон, каліпоз, фуросемід, гепарин, еуфілін. Препарат, діючою речовиною якого є преднізолон, було відмінено, реакцію купірували за допомогою введення еуфіліну та інгаляції киснем. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від регіонального відділення ДФЦ МОЗ України по АР Крим (Республіканський кардіологічний диспансер).

Про підозрювану побічну дію препарату, діючою речовиною якого є **гатифлоксацин** (Антибактеріальні засоби групи хінолонів — фторхінолони. Код АТС J01MA)

Хворій (21 рік) з діагнозом: серцева недостатність, анемія І ст., бактеріальний ендокардит було призначено препарат, діючою речовиною якого є гатифлоксацин (внутрішньовенно по 400 мг один раз на добу). Після другого введення у хворої з'явився головний біль, нудота, загальна слабкість, артеріальний тиск знизився до 80/50 мм рт. ст. Одночасно хвора отримувала метронідазол, бромокриптин, мілдронат. Препарат, діючою речовиною якого є гатифлоксацин, було відмінено, зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Донецького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України (Донецька обласна клінічна лікарня).

## ВИВЧЕННЯ ШКІРНО-ПОДРАЗНЮВАЛЬНОЇ ТА СЕНСИБІЛІЗУЮЧОЇ ДІЇ АНТИМІКОТИЧНИХ ГЕЛІВ

Л.В.Яковлева, Н.С.Чорна, О.Б.Леницька, Н.П.Половко

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: протигрибкові препарати; доклінічні дослідження; шкірно-подразнювальна та сенсibilізуюча дія*

*Водні гелі як одна з найбільш поширених лікарських форм обмежують можливість введення ряду гідрофобних лікарських субстанцій, наприклад, похідних імідазолу. У процесі попередніх досліджень розроблено склад безводних гелів з клотримазолом, кетоконазолом та біфоназолом. З метою їх впровадження в медичну практику досліджена сенсibilізуюча і місцевоподразнювальна дія методом *in vivo*. За результатами доклінічних досліджень встановлено, що розроблені препарати не проявляють сенсibilізуючих і місцевоподразнювальних властивостей. За даними показниками токсичності безводні гелі клотримазолу, кетоконазолу та біфоназолу, основа яких містить карбомер та гідрофільні неводні розчинники етанол, гліцерин, пропіленгліколь та ПЕО-400, відповідають рівню токсичності референтних препаратів крему "Клотримазол" 1% виробництва фірми "GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.", Польща, крему "Нізорал" 2% виробництва фірми "Janssen Pharm.", Бельгія, крему "Біфунал" 1% виробництва фірми "Actavis-Балканфарма-Разград АД", Болгарія, що дозволяє рекомендувати гелі для подальших досліджень з метою впровадження у практичну медицину як протигрибкові засоби.*

Широке розповсюдження мікозів обумовлює актуальність досліджень з розробки нових антимікотичних препаратів за рахунок пошуку нових субстанцій, удосконалення складу існуючих лікарських засобів шляхом оптимізації складу основи тощо [10, 12, 13].

Проведені за останні роки біофармацевтичні дослідження вказують на те, що повнота вивільнення діючих речовин залежить від складу основи м'яких лікарських форм (МЛФ). Крім того, відомо, що найбільш ефективна терапевтична дія забезпечується при наявності лікарської речовини в МЛФ в розчинному стані [1]. З урахуванням гідрофобних властивостей більшості антимікотичних субстанцій на їх основі випускаються препарати переважно у формі кремів та мазей [4]. У теперішній час все більшою популярністю серед МЛФ користуються гелі, так як вони більш повно та рівномірно вивільнюють лікарсь-

кі речовини, володіють помірними осмотичними властивостями, легко наносяться та всмоктуються шкірою, не залишають на ній жирного блиску, проявляють охолоджуючий, зволожуючий та пом'якшуючий ефект, економічно доступні тощо [9]. На кафедрі косметології та ароматології доцентом Половко Н.П. під керівництвом проф. Башури О.Г. були проведені дослідження з розробки складу безводної гелевої основи на гідрофільних неводних розчинниках, до складу якої вводили лікарські субстанції кетоконазол, клотримазол та біфоназол після попереднього розчинення у пропіленгліколі.

Одним із основних етапів впровадження лікарських засобів є визначення їх токсичності. Проведення досліджень по виявленню сенсibilізуючих та шкірно-подразнювальних властивостей є обов'язковою вимогою Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України при доклінічному

вивченні нових лікарських засобів [2].

Мета дослідження — вивчення сенсibilізуючих і місцевоподразнювальних властивостей безводних гелів з клотримазолом, кетоконазолом та біфоназолом.

### Матеріали та методи

У доклінічних дослідженнях використовували експериментальних тварин статевозрілих білих безпородних морських свинок обох статей масою 380-400 г, вирощених у віварії ЦНДЛ НФаУ, обладнаному відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Відповідно до рекомендацій ДФЦ МОЗ України кожна експериментальна група тварин налічувала 6 особин [7]. Усіх дослідних тварин утримували у стандартних санітарних умовах [7]. Під час експерименту тварини знаходились у віварії при температурі 19-24°C і вологості не більше 50%, у природному світловому режимі "день-ніч" у пластикових клітках на збалансованому харчовому раціоні. Перед проведенням експерименту тварини пройшли акліматизацію в умовах кімнати для проведення

Таблиця

**Вивчення подразнювальної та сенсibiliзуючої дії дослідних препаратів**

Групи тварин		n	Термін досліджу, доба			
			після 10-ти аплікацій		після 20-ти аплікацій	
			різниця товщини шкірної складки, мм	реакція шкіри, бали	різниця товщини шкірної складки, мм	реакція шкіри, бали
Подразнювальна дія (нанесення на правий бік морських свинок)						
Негативний контроль (гелева основа)		6	0,05(0,0÷0,2)	0(0÷0)	0,25(0,2÷0,4)	0(0÷0)
Досліджувані препарати	Гель клотримазолу	6	0,3 (0,1÷0,4)	0(0÷0)	0,3 (0,1÷0,4)	0(0÷0)
	Гель кетоконазолу	6	0,05(-0,1÷0,2)	0(0÷0)	0,1(0,0÷0,4)	0(0÷0)
	Гель біфоназолу	6	0,15(0,1÷0,4)	0(0÷0)	0,15(0,0÷0,3)*	0(0÷0)
Референтні препарати	Крем “Клотримазол”	6	0,35(0,3÷0,5)	0(0÷0)	0,6(0,5÷0,8)**	0(0÷0)
	Крем “Нізорал”	6	0,15(0,0÷0,3)	0(0÷0)	0,3(0,2÷0,5)	0(0÷0)
	Крем “Біфунал”	6	0,5 (0,4÷0,6)	0(0÷0)	0,85(0,5÷1,1)**	0(0÷0)
Сенсибілізуюча дія (нанесення завершальної аплікації на лівий бік морських свинок)						
Негативний контроль (гелева основа)		6	0,15(0,0÷0,3)	0(0÷0)	0,05(0,0÷0,1)	0(0÷0)
Досліджувані препарати	Гель клотримазолу	6	0,2(0,1÷0,4)	0(0÷0)	0,1(0,1÷0,2)	0(0÷0)
	Гель кетоконазолу	6	0,05(0,0÷0,4)	0(0÷0)	0,0(-0,1÷0,2)	0(0÷0)
	Гель біфоназолу	6	0,1(0,1÷0,2)	0(0÷0)	-0,1(-0,2÷0,0)	0(0÷0)
Референтні препарати	Крем “Клотримазол”	6	0,4(0,2÷0,6)	0(0÷0)	0,0(0,0÷0,1)	0(0÷0)
	Крем “Нізорал”	6	0,5(-0,1÷0,2)	0(0÷0)	0,0(-0,1÷0,0)	0(0÷0)
	Крем “Біфунал”	6	0,1(-0,2÷0,2)	0(0÷0)	0,15(0,0÷0,4)	0(0÷0)

Примітки:

1) \* — відхилення показника достовірне щодо показника референтного препарату,  $p < 0,05$ ;2) \*\* — відхилення показника достовірне щодо негативного контролю,  $p < 0,05$ .

випробувань протягом 7-ми діб. Дослідження проведені з дотриманням правил гуманного поводження з тваринами згідно з правилами “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей” [11]. Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики на рівні значущості  $p < 0,05$  (враховували середнє арифметичне та його стандартну похибку). Статистичні висновки при порівнянні рядів експериментальних даних отримували на основі однофакторного дисперсійного аналізу або дисперсійного аналізу для даних з повторними вимірюваннями критерієм Ньюмена-Кейлса [5, 8].

Вивчення сенсibiliзуючої дії гелів кетоконазолу, клотримазолу та біфоназолу проводили на моделі на шкірних аплікацій у порівнянні з основою гелів та відповідними за діючою речовиною

референтними препаратами. Як референтні препарати використовували крем “Клотримазол” 1% виробництва фірми “GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.”, Польща (серії OH1632, OG1560, OF0250), крем “Нізорал” виробництва фірми “Janssen Pharm.”, Бельгія (серії 8KB1E00, 8DB3P00) та крем “Біфунал” виробництва фірми “Actavis-Балканфарма-Разград АТ”, Болгарія (серії 040508, 052011). Досліджувані та референтні препарати наносили морським свинкам на шкіру в дозі 0,5 г на тварину протягом 4-х тижнів по 5 разів на тиждень один раз на добу на вистрижену ділянку шкіри (правий бік) розміром 2x2 см. Реакцію шкіри правого боку враховували щодня з метою виявлення подразнювальної дії препаратів. Місцеву дію досліджуваних гелів та референтних препаратів на шкіру оцінювали після нанесення 10-ї та 20-ї аплікацій до

нанесення завершальної аплікації візуально за ступенем виразності еритеми; за допомогою штангенциркуля визначали товщину шкірної складки правого боку [6]. Результати вимірювань товщини шкірної складки розглядали як різницю вимірювання в ході експерименту та вихідних даних.

Виявлення сенсibiliзації проводили також після 10-ї та 20-ї аплікацій шляхом нанесення завершальної дози препарату на інтактний (лівий) бік тварини. Показники, які характеризують сенсibiliзуючу дію досліджуваних об'єктів, а саме, товщину шкірної складки та ступінь ураження шкіри лівого боку, визначали через 24 год після нанесення розрізнявальної дози.

**Результати та їх обговорення**

Як показало проведене дослідження, 10-ти та 20-ти-разове на-



несення досліджуваних гелів не змінювало загального стану тварин: морські свинки були рухливими, активними.

Проведене після 10-и аплікацій тестування показало відсутність проявів будь-якої подразнювальної дії (правий бік) препаратів, а також алергізуючої реакції з боку інтактної шкіри (лівий бік) у відповідь на нанесення завершальної аплікації як досліджуваних, так і референтних препаратів (табл.). Тому відповідно до методичних рекомендацій на шкірне нанесення препаратів продовжували до 20-ти аплікацій.

Як показало проведене тестування, після нанесення 20-ти сенсibiliзуючих аплікацій (правий бік) подразнювальні властивості досліджуваних гелів не були виявлені. У тварин, яким наносили референтні препарати — крем “Клотримазол” та “Біфунал”, після 20-ти аплікацій на правому боці утворився наліт, що призвело до достовірного збільшення товщини шкірної складки по відношенню до груп тварин, яким наносили основу гелів. Однак від-

сутність будь-яких проявів еритеми на шкірі правого боку дає можливість виключити подразнювальну дію референтних препаратів. Утворення нальоту та збільшення товщини шкірної складки, можливо, пов'язано з допоміжними речовинами, які входять до складу цих референтних препаратів у формі крему.

Як свідчать результати досліджень, представлені в таблиці, нанесення завершальної нашкоїрної аплікації досліджуваних препаратів не викликало явищ гіперемії на шкірі лівого боку у жодної з тварин як у дослідних групах, так і в контрольній, що вказує на відсутність сенсibiliзуючої дії.

Досліджувані гелі не проявляють сенсibiliзуючих і місцево-подразнювальних властивостей на рівні референтних препаратів.

Таким чином, вищезазначене свідчить про перспективність впровадження у виробництво відомих протигрибкових засобів у новій лікарській формі — безводних гелів, оскільки відомі переваги гелів можуть підвищити комплай-

ентність хворих при лікуванні. А відсутність подразнювальної та сенсibiliзуючої дії досліджуваних гелів клотримазолу, кетоконазолу та біфоназолу дозволить застосовувати розроблені гелі у більш широкого спектра хворих.

#### ВИСНОВКИ

1. Досліджена сенсibiliзуюча і місцево-подразнювальна дія гелів з клотримазолом, кетоконазолом та біфоназолом методом *in vivo*.

2. За результатами доклінічних досліджень встановлено, що розроблені препарати не проявляють сенсibiliзуючих і місцево-подразнювальних властивостей. За показниками токсичності розроблені безводні гелі клотримазолу, кетоконазолу та біфоназолу відповідають рівню токсичності референтних препаратів крему “Клотримазол” 1% виробництва компанії “GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.”, Польща, крему “Нізорал” 2% виробництва фірми “Janssen Pharm.”, Бельгія, крему “Біфунал” 1% виробництва фірми “Actavis-Балканфарма-Разград АТ”, Болгарія, що дозволяє рекомендувати гелі як протигрибкові засоби.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гриценко В.І., Грудько В.О., Рубан О.А. // *Вісник фармації*. — 2007. — №1 (49). — С. 24-27.
2. Доклінічне вивчення сенсibiliзуючої дії лікарських засобів: Метод. рекомендації. — К., 2002. — С. 5-27.
3. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов О.В., Трахтенберг І.М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. У кн.: *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації*. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 74-97.
4. *Компендиум 2008 — лекарственные препараты* / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2008. — 2120 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабиш П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*. — 2001. — 320 с.
6. *Методические указания к постановке токсикологических исследований ингредиентов косметических средств в эксперименте на животных №05РЦ/9140 от 30.11.1991*. — М., 1991. — 20 с.
7. *Надлежащая производственная практика лекарственных средств* / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загоря, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. — К.: МОРИОН, 1999. — С. 508-545.
8. *Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов*. В кн.: *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. — М.: Ремедиум, 2000. — С. 349-354.
9. Пат. №46336 Україна. Гелева основа для лікарських та косметичних засобів / Н.П.Половко, О.Г. Башура, А.А.Яремчук. Заявка № и 2009 11528. — Заявл.: 12.11.2009. Опубл.: 26.04.2010. — Бюл. №8.
10. Родионов А.Н. *Грибковые заболевания кожи: Руковод. для врачей*. — 2-е изд. — С.Пб.: Питер, 2000. — 288 с.

11. *Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Laws, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. — 1991. — Vol. 1. — P. 145-146.*
12. *Warner R.R. //J. Am. Acad. Dermatol. — 2001. — Vol. 45, №6. — P. 27-31.*
13. *Wikler J.R., Nieboer C., Willemze R. //J. Am. Acad. Dermatol. — 2002. — Vol. 27, №1. — P. 37-39.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 714-27-15.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.07.2010 р.

### **Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України**

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **ципрофлоксацин** (Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Код АТС J 01 M A 02)

Хворому К. (32 роки) на гострий холецистит було призначено препарат, який містить ципрофлоксацин (перорально по 500 мг 2 рази на добу). Через добу застосування препарату, який містить ципрофлоксацин, у нього з'явилися загальна слабкість, запаморочення, зниження гостроти зору (неможливість сконцентрувати погляд на об'єкті). Також хворий приймав нітросолін. Препарат, який містить ципрофлоксацин, було відмінено, реакцію купірували за допомогою преднізолону, тавегілу. Після вжитих заходів через три доби на тлі коригуючої терапії зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Дніпропетровського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України (Новомосковська ЦРЛ).

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **гвайфенезин** та **рідкий комплекс екстрактів лікарських рослин** (Снодійні, седативні засоби. Код АТС NO5CM50)

Хворій К. (35 років) з діагнозом: нейроциркуляторна дистонія, неврастенія було призначено препарат, який містить гвайфенезин та рідкий комплекс екстрактів лікарських рослин (перорально по 1 чайній ложці 3 рази на добу). Після першого прийому у неї з'явилося оніміння язика, тремор кінцівок, безсоння. Після відміни препарату, який містить гвайфенезин та рідкий комплекс екстрактів лікарських рослин, зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Вінницького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України (Барська ЦРЛ).

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **сульфаметоксазол** та **триметоприм** (Антимікробні засоби для системного застосування. Код АТС J01E E01)

Хворій С. (39 років) для профілактики після екстракції зуба було призначено препарат, який містить сульфаметоксазол та триметоприм (перорально по 960 мг 2 рази на добу). Через три дні після початку застосування у хворої розвинувся синдром Лайєла. Одночасно приймала діазолін. Препарат, який містить сульфаметоксазол та триметоприм, було відмінено. Для корекції стану хворої призначено преднізолон, супрастин, тавегіл, ентеросгель, флуконазол, лінекс, квател, лоратадин, дуфалак, натрію хлорид, мікомас, метипред, фібро-вейн, ректодельт 100, синактен О депо, холензим, очищувальна клізма. Після вжитих заходів зазначені явища поступово минули, на момент виписки із стаціонару у хворої зберігалась невелика еритема та лущення шкіри.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від регіонального відділення ДФЦ МОЗ України м. Києва (Київська МКЛ №3).

## ВПЛИВ ПОХІДНИХ ЦИС-3-АРИЛІДЕН(ГЕТАРИЛІДЕН)-1,2-ДИГІДРО-3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ НА АПЕТИТ ЩУРІВ

А.А.Казакова, В.В.Годован, Т.Л.Карасьова\*

Одеський державний медичний університет

Одеський національний університет ім. І.І.Мечникова\*

*Вивчено вплив на харчову поведінку та апетит 10-ти нових похідних цис-3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів. Встановлено, що анорексигенна активність даних сполук значною мірою залежить від їх структури. Вперше її виявлено у даному ряду речовин, які в низьких дозах (2 мг/кг) зменшують апетит у щурів за методом "Анорексія". Висока анорексигенна активність досліджених сполук виражається в достовірному, порівняно з контрольною групою, зниженні (в 2-3 рази) кількості взятої рідкої їжі щурами. Найбільш активна сполука 2 (із атомом хлору в мета-положенні в якості замісника у бензиліденовому фрагменті молекули) в 5 разів знижувала об'єм узятій рідкої їжі порівняно з контролем. Проведені дослідження свідчать, що у даному ряду анорексигенний ефект як побічний для більшості препаратів класу бенздіазепінів відсутній. Досліджувані сполуки відносять до малотоксичних речовин ( $LD_{50} > 500$  мг/кг).*

Зайва вага та ожиріння сприяють розвитку серцево-судинних захворювань, створюють додаткове навантаження на опорно-руховий апарат та ін. Інтерес до проблеми регуляції харчової поведінки зростає, оскільки арсенал анорексигенних фармакотерапевтичних засобів, що зараз використовуються, досить невеликий [6]. До препаратів анорексигенної дії відносять лікарські засоби, що впливають на катехоламінергічну (фепранон), серотонінергічну системи (сибуртамін), регулюють всмоктування жирів (орлістат) тощо [4]. Однак застосування усіх існуючих на теперішній час препаратів обмежено можливими серйозними небажаними ефектами з боку серцево-судинної, нервової систем, розвитком толерантності, лікарської залежності та ін. [6, 11]. Тому надзвичайно актуальною є проблема пошуку вискоелективних

та безпечних препаратів анорексигенної дії.

Відомо, що класичні бенздіазепіни (феназепам, гідазепам, циназепам) збільшують апетит і кількість споживаної їжі і тим самим сприяють збільшенню маси тіла хворих [6]. Нові похідні 3-аміно-1,4-бенздіазепін-2-онів мають широкий спектр нейрофармакологічних ефектів, серед яких вплив на емоційну сферу людини (анксіолітичний тощо), соматичну і рухову системи (вегетостабілізуючий, протисудомний та ін.) [2]. Порівняно з класичними препаратами бенздіазепінового ряду ці сполуки проявляють значно менш виразні небажані ефекти (седативно-гіпнотичний, міорелаксуючий тощо) [2]. Крім того, раніше було показано, що деякі 3-заміщені-1,4-бенздіазепін-2-онів також мають у низьких дозах виразну анорексигенну активність [4]. Тому метою даної роботи було вста-

новлення впливу на апетит щурів нових похідних цис-3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів.

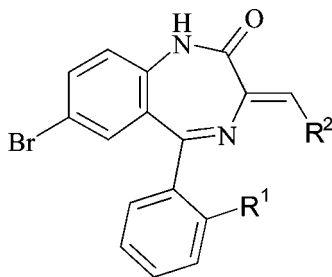
### Матеріали та методи

Досліди проводилися згідно з біоетичними вимогами на 66 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-200 г розведення віварію Одеського національного медичного університету. Тварини утримувалися в звичайних умовах на стандартному харчовому раціоні.

Вивчення впливу на апетит щурів проведено відповідно до методики "Анорексія" [7] у 10 нових похідних цис-3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів наступної структури (рис. 1), синтезованих у Фізико-хімічному інституті ім. акад. О.В.Богатського НАН України. Спочатку протягом 2-х тижнів у щурів виробляли навичку прийому рідкої їжі. Потім у відібраних групах тварин ( $n=6$  у кожній групі) внутрішньоочеревинно (в/о) вводили фізіологічний розчин натрію хлориду за день до дослідження. Через 30 хв після ін'єкції тварин поміщали в камеру з рідкою їжею і реєстрували кожні 30 хв протягом

**А.А.Казакова** — старший лаборант кафедри загальної та клінічної фармакології Одеського державного медичного університету

**Т.Л.Карасьова** — доктор біол. наук, професор кафедри фармацевтичної хімії Одеського національного університету ім. І.І.Мечникова





- 1)  $R^1 = \text{Cl}$ ,  $R^2 = 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ ; 2)  $R^1 = \text{Cl}$ ,  $R^2 = 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ ;  
 3)  $R^1 = \text{Cl}$ ,  $R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ ; 4)  $R^1 = \text{Cl}$ ,  $R^2 = 2\text{-Br-C}_6\text{H}_4$ ;  
 5)  $R^1 = \text{Cl}$ ,  $R^2 = 3\text{-Br-C}_6\text{H}_4$ ; 6)  $R^1 = \text{Cl}$ ,  $R^2 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$ ;  
 7)  $R^1 = \text{Cl}$ ,  $R^2 = 3,4,5\text{-(OCH}_3)_3\text{-C}_6\text{H}_2$ ; 8)  $R^1 = \text{Cl}$ ,  $R^2 = 4\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ;  
 9)  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 =$   10)  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 =$  

Рис. 1. Структурна формула нових похідних  
 цис-3-ариліден(гетариліден)-1,4-бенздіазепінів

3-х год кількість споживаної їжі у кубічних сантиметрах. Контрольна група тварин повинна була споживати в середньому за 30 хв  $7\text{-}8\text{ см}^3$ . Наступного дня через 2 год харчової депривації контрольній і дослідній групам тварин в/о вводили фізіологічний розчин і сполуки в суспензії з Twin-80 дозою  $2\text{ мг/кг}$ . Через 30 хв після введення сполук 1-10 щурів підпукали до їжі і фіксували кількість споживаної їжі ( $\text{см}^3$ ) протягом 3 год кожні 30 хв. Потім всі показники за кожним щуром підраховували і порівнювали з контрольним значенням. Гостру токсичність вив-

чали за методом Літчфілда і Уїлкоксона [8]. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel за методом обчислення середнього арифметичного та його рівня значимості за критерієм достовірності Стьюдента [3].

### Результати та їх обговорення

Отримані експериментальні дані свідчать про те, що всі досліджені сполуки проявляють виразний анорексигенний ефект, який значною мірою залежить від структури замісника у ариліденовому

фрагменті молекули. Встановлено, що в ряду цис-7-бром-5-арил-3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів є сполуки, які у низьких дозах ( $2\text{ мг/кг}$ ) мають високу анорексигенну активність, що виражається в зниженні кількості взятої рідкої їжі та апетиту у щурів. Найбільш високу активність дозою  $2\text{ мг/кг}$  проявляють сполуки 2, 5, 7, 8, 9, які у 3-5 рази зменшують кількість взятої рідкої їжі порівняно з контролем (рис. 2).

Наявність атома хлору як замісника у гетариліденовому фрагменті молекули в різному ступені впливала на анорексигенну активність сполук 1-10. Сполука 2, яка має у своїй структурі атом Cl в *m*-положенні, є найбільш активною і у 5 разів знижує кількість споживаної їжі протягом 3-х год порівняно з контролем (див. рис. 2). Сполуки 1 (*o*-Cl) і 3 (*p*-Cl), що є ізомерами сполуки 2, значною мірою поступаються їй у анорексигенній активності. Виразну анорексигенну активність мають також сполуки 8 і 9, які на 67 та 66% відповідно знижують кількість споживаної їжі протягом 3-х год порівняно з контролем (див. рис. 2). Заміна атома сірки у тіофеновому заміснику гетариліденового фрагменту молекули (сполука 9) та атома кисню (сполука 10) приводить до значного зниження анорексигенної активності порівняно з контрольною групою з 66 до 14% відповідно.

Проведені досліді не виявили закономірностей між наявністю атома хлору як замісника в бензиліденовому елементі будови молекули та анорексигенною активністю сполук 1-10. Слід відмітити, що у вивченому ряду 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів не виявлено сполук з дією до підвищення апетиту.

На кривій, що відображає динаміку споживання рідкої їжі щурами протягом 3-х год під впливом найбільш активних сполук 2 та 8, чітко спостерігається суттєво на 75-81% зниження апетиту щурів дослідної групи порівняно з контролем в усі строки дослідження (рис. 3).

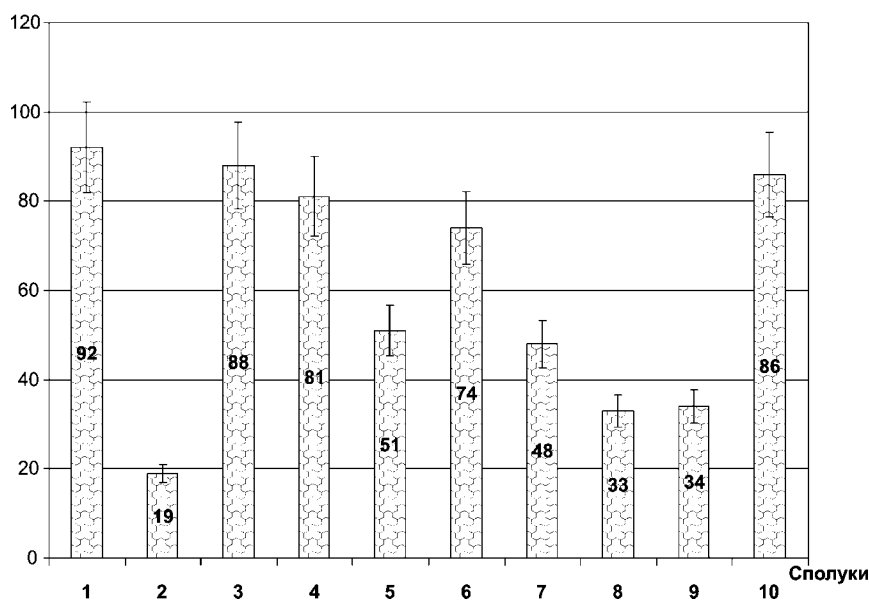


Рис. 2. Кількість споживаної рідкої їжі щурами на фоні застосування сполук 1-10 ( $2\text{ мг/кг}$ ).

Примітка: у рис. 2-3 достовірність відносно контролю при  $P < 0,05$

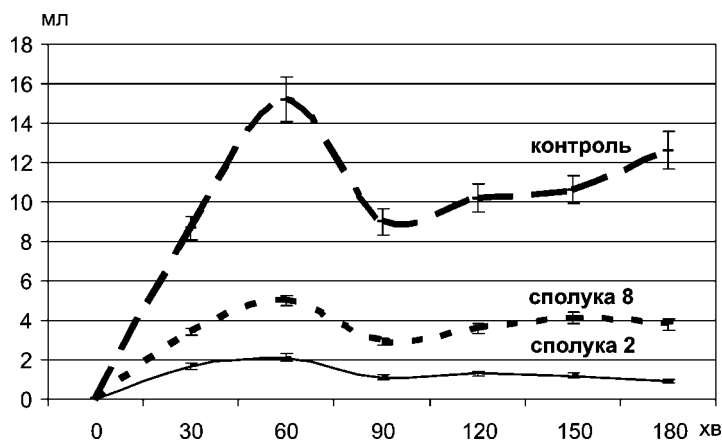


Рис. 3. Кількість споживаної ріdkої їжі щурами протягом 3-х год за тестом "Анорексія" на фоні застосування сполук 2 і 8 (2 мг/кг)

Таким чином, наступним етапом дослідження планується встановлення можливого механізму анорексигенної дії вивчених сполук. Отримані дані, що збігають-

ся з даними літератури останніх років [2, 7], дають можливість припустити, що у механізмах регуляції харчової поведінки сполук ряду 3-заміщених-1,4-бензді-

азепін-2-онів бере участь холістико-кінергічна система.

Крім того, встановлено, що досліджувані сполуки є малотоксичними ( $LD_{50} > 500$  мг/кг).

#### ВИСНОВКИ

1. Вперше виявлено високу анорексигенну активність у ряду 7-бром-5-арил-3-ариліден(гетарилден)-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів, яка виражається в зменшенні кількості споживаної ріdkої їжі та зниженні апетиту порівняно з контролем на 60-81%. У даному ряду немає сполук з дією до підвищення апетиту.

2. Показано перспективність пошуку сполук з виразною анорексигенною активністю серед похідних 3-заміщених-1,4-бенздіазепінів з ариліденовим фрагментом будови молекули.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Андронати С.А., Карасева Т.Л., Битенский В.С., Андронати К.С. // *Вісник психічного здоров'я*. — 2002. — №1-2. — С. 39-51.
2. Андронати К.С., Карасева Т.Л., Костенко К.А., Андронати С.А. // *Хім.-фарм. журн.* — 2002. — Т. 36, №7. — С. 34-37.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: МОРИОН, 2001. — 408 с.
4. Макан С.Ю., Ткачук Н.А., Корхов В.М. и др. // *Хім.-фарм. журн.* — 2005. — Т. 39, №6. — С. 19-21.
5. Проскурякова Т.Б. // *Рос. психиатрич. журн.* — 2000. — Т. 1, №1. — С. 61-65.
6. Резніков О.Г. // *Вісник фармакол. і фармації*. — 2002. — №10. — С. 61-68.
7. Dezube M., Sugg E.E., Birkermo L.S. et al. // *J. Med. Chem.* — 1995. — Vol. 38. — P. 3384-3390.
8. Iain M. McDonald, Carol Austine, Ildiko M. Buck et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — №49. — P. 2253-2261.
9. *Obesity epidemic puts millions at risk from related diseases [press release]*. — Geneva: World Health Organization, 1997. — P. 127-129.
10. Offel M., Lattmann P., Singh H. et al. // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* — 2006. — №339. — P. 163-173.
11. Stahl S.M. // *J. Affect Disord.* — 1998. — Vol. 51, №3. — P. 215-235.

Адреса для листування: 65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2. Тел. (48) 723-53-10. Одеський державний медичний університет

Надійшла до редакції 25.10.2010 р.



## ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ З ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ

О.В.Лебединець, О.П.Стрілець, І.І.Баранова

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова:* стоматологія; гель; антимікробна активність; ефірні олії

*Перспективним напрямком у стоматології є створення нових антимікробних препаратів для профілактики та лікування запальних захворювань пародонту. За допомогою структурно-механічних і технологічних досліджень розроблено сучасну гелеву основу для стоматологічного препарату. Проведені мікробіологічні дослідження зразків стоматологічних гелів з вмістом ефірних олій чайного дерева та/або евкаліпту в різних концентраціях (1 та 2%). Вивчена антимікробна активність експериментальних зразків відносно грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), грамнегативних (*Escherichia coli*) культур та дріжджоподібного гриба роду *Candida* (*Candida albicans*). Виявлено синергічну бактерицидну дію ефірних олій до золотистого стафілокока та гриба роду *Candida*. На підставі отриманих результатів обрано зразок гелю з вмістом олій чайного дерева та евкаліпту в концентрації по 2% для подальшого дослідження з метою створення стоматологічного препарату для лікування захворювань пародонту.*

На теперішній час проблема лікування запальних захворювань пародонту виходить на перший план у стоматологічній практиці. Запропоновано багато нових схем і засобів для лікування цієї патології. Важливе значення приділяється комплексній місцевій терапії, яка включає препарати антимікробної, протизапальної, знеболюючої дії [1, 2, 3, 6, 7, 11].

Етіологічним фактором запальних уражень пародонту є мікробний. Виділення, накопичені в приясеневій ділянці мікробами, кислоти, ферменти та токсини до визначеного часу успішно нейтралізуються захисними клітинними і сироватковими компонентами слини і ясенної рідини. По мірі підвищення кількості мікробних бляшок, мінералізації їх поверхневих шарів і випадання неорганічних солей із слини активний мікробний шар виявляється надійно закритим зверху від захисної дії слини панцирем твердих зубних відкладень. У його складі з'являються та інтенсивно розмножуються найбільш агресивні за своєю токсичною дією на оточуючі тканини мікроорганізми

та гриби. Як тільки їх ушкодження потенціал починає перевищувати можливості захисних тканинних механізмів, клітинних і сироваткових компонентів крові, виникає клінічно визначена запальна реакція [1, 2, 4, 12, 14, 15].

Таким чином, місцеве лікування здійснюють з метою впливу на мікрофлору патологічних ясеневих кишень, причому перевага надається лікарським засобам рослинного походження, які повинні мати антисептичну, бактерицидну, протизапальну активність, знімати набряк.

У стоматологічних препаратах використовуються здебільшого екстракти та настойки рослин, але ефірні олії чинять найбільш потужну дію. Тому перспективним напрямком є створення стоматологічного препарату з ефірними оліями [6, 7, 10, 15].

Ми за допомогою структурно-механічних і технологічних досліджень розробили сучасну гелеву основу для стоматологічного препарату [8].

У результаті попереднього проведеного патентного пошуку ми обрали в якості об'єктів дослі-

дження ефірні олії чайного дерева та евкаліпту. Дані активні речовини складаються з багатьох (більш ніж 48) хімічних компонентів, наприклад, цинеол, терпін-4-ол, які зарекомендували себе в якості потужних антисептиків. Ефірна олія чайного дерева володіє також протизапальною, протигрибковою, імуностимулюючою, анальгезуючою дією, застосовується в стоматологічній практиці в складі антисептичних розчинів для полоскання [14]. Ефірна олія евкаліпту також має високу бактерицидну, дезодоруючу та протизапальну активність, найчастіше це компонент зубних паст [10].

Тому є актуальним створення стоматологічного гелю з обраними ефірними оліями.

### Матеріали та методи

Антимікробну активність дослідних зразків вивчали *in vitro* методом дифузії в агар (метод "колодязів"). Цей метод ґрунтується на здатності активніючих речовин дифундувати в агарове середовище, попередньо засіяне культурами мікроорганізмів. В якості тест-культур використовували грампозитивні мікроорганізми *Staphylococcus aureus* ATCC 25293, спорову культуру *Bacillus subtilis*

Таблиця

**Антимікробна дія експериментальних зразків**

Номер зразка	Культури мікроорганізмів			
	S. aureus	B. subtilis	E. coli	C. Albicans
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
1	—	—	—	—
2	21-22	12-13	11-12	18-19
3	10-11	11-12	—	—
4	25-26	12-13	12-13	20-21
5	—	—	—	—
6	17-18	—	—	12-13

Примітка: “—” — немає зони затримки росту мікроорганізмів

ATCC 6633, грамнегативну культуру *Escherichia coli* ATCC 25922. Антифунгальну дію з'ясовували відносно дріжджоподібного гриба роду *Candida* — *Candida albicans* ATCC 885-653 [5]. При проведенні дослідів використовували одностовові суспензії бактеріальних мікроорганізмів у фізіологічному розчині, кінцевий стандарт яких склав для стафілокока  $2 \cdot 10^4$ , для кишкової палички —  $2 \cdot 10^5$ , для спороутворюючої культури —  $2 \cdot 10^9$  колонієутворюючих одиниць/мл (КУО/мл) поживного середовища. Для дводобової культури дріжджоподібного гриба мікробне навантаження складало  $2 \cdot 10^6$  КУО/мл середовища Сабуро.

До чашок Петрі, встановлених на горизонтальній поверхні, вносили 10 мл щільного агару (при роботі з бактеріальними культурами — м'ясо-пептонний агар (МПА), при роботі з дріжджоподібним грибом — агар Сабуро). Після застигання даного агару на його поверхні розміщали 3-6 стерильних тонкостінних циліндрів з неіржавіючої сталі (висота — 10, зовнішній діаметр — 8 мм). Довкола циліндрів заливали верхній шар, що складався з поживного агарового середовища, розплавленого і охолодженого до 40°C, у яке внесено відповідний стандарт добової культури мікроорганізмів у кількості 15 мл. Після застигання другого шару циліндри виймали стерильним пінцетом та в утворені лунки вносили досліджувані зразки до повного їх заповнення. Чашки Петрі підсушували

ли протягом 30-40 хв при кімнатній температурі та поміщали в термостат — бактеріальні культури при температурі 35-37°C, культуру дріжджоподібного гриба при 25-27°C на 24-48 годин.

Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів характеризував антимікробну активність експериментальних зразків:

- відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також зони затримки діаметром до 10 мм оцінювали як нечутливість мікроорганізмів до внесеного в лунку зразка гелю;
- зони затримки росту діаметром 11-15 мм оцінювали як слабку чутливість культури до концентрації антибактеріальної речовини, що досліджувалася;
- зони затримки росту діаметром 15-25 мм — чутливий штам до досліджуваного зразка гелю;
- зони затримки росту, діаметр яких перевищував 25 мм, свідчать про високу чутливість мікроорганізмів до досліджуваного зразка [5].

### Результати та їх обговорення

Для аналізу було зроблено шість зразків гелів з вмістом ефірних олій чайного дерева та/або евкаліпту різної концентрації:

- зразок №1 — ефірна олія чайного дерева 1%;
- зразок №2 — ефірна олія чайного дерева 2%;
- зразок №3 — ефірна олія чайного дерева 1%, ефірна олія евкаліпту 1%;

- зразок №4 — ефірна олія чайного дерева 2%, ефірна олія евкаліпту 2%;
- зразок №5 — ефірна олія евкаліпту 1%;
- зразок №6 — ефірна олія евкаліпту 2%.

Результати проведених дослідів по вивченню антимікробної дії зразків м'якої лікарської форми — стоматологічних гелів з ефірними оліями по відношенню до різних культур мікроорганізмів представлені в таблиці.

Дані, отримані експериментально та представлені в таблиці, свідчать про те, що досліджені зразки гелів №1 та №5 не чинять антимікробну дію по відношенню до всіх використаних мікроорганізмів — зон затримки росту не виявили.

Зразки №2, 3, 4, 6 володіють антимікробною дією різного ступеня відносно різних культур: зразок №2 (вміст олії чайного дерева — 2%) по відношенню до всіх бактеріальних культур і дріжджоподібного гриба роду *Candida*, зразок №3 (вміст олії чайного дерева та евкаліпту — по 1%) проявляє активність тільки до грампозитивних культур (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), зразок №6 (вміст евкаліптової олії 2%) володіє антибактеріальною дією відносно грампозитивної культури *Staphylococcus aureus* та дріжджоподібного гриба роду *Candida*.

Слід відзначити зразок №4 (вміст ефірних олій чайного дерева та евкаліпту — по 2%), який має широкий спектр дії та проявляє активність відносно грампозитивних культур (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), грамнегативної культури (*Escherichia coli*), дріжджоподібного гриба (*Candida albicans*). Зазначимо також, що по відношенню до культури золотистого стафілокока (*Staphylococcus aureus*) спостерігається синергізм (підвищення активності порівняно з активністю зразків №2 і 6).

Таким чином, зразок гелю №4 є найбільш активним і перспективним для створення стоматологічного препарату для профілактики та лікування захворювань пародонту.

## ВИСНОВКИ

На підставі проведених мікробіологічних досліджень доведено високу антимікробну активність зразків гелів з ефірними

оліями (чайного дерева та евкаліпту) та експериментально обґрунтовано їх оптимальний вміст (по 2%). Дана концентрація ефірних олій забезпечує антимікроб-

ну дію по відношенню до грамнегативних культур та дріжджоподібного гриба роду *Candida*, які відіграють визначну роль у патогенезі захворювань пародонту.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бібік С.М. //Вісник стоматол. — 1997. — №3. — С. 318-391.
2. Боровский Е.В., Машилейсон А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. — М.: МЕДпресс, 2001. — 320 с.
3. Давтян Л.Л. Научно-практическое обоснование технологии м'яких лікарських форм для стоматології: Дис. ... д-ра фармац. наук. — К., 2006. — 304 с.
4. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. — К.: Здоров'я, 2000. — 464 с.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 301 с.
6. Дикий І.Л., Тихонов О.І., Козир Г.Р. та ін. //Вісник фармації. — 2003. — №2 (34). — С. 57-61.
7. Козир Г.Р. Розробка складу і технології м'якої лікарської форми з фенольним гідрофобним препаратом прополісу для застосування в стоматології: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2004. — 141 с.
8. Лебединець О.В., Баранова І.І. //Укр. вісник психоневрол. (додаток). — №2 (59). — С. 167.
9. Руденко В.В. //Укр. мед. часопис. — 2005. — №2 (46). — С. 110-112.
10. Чекман И.С., Липкан Г.Н. Растительные лекарственные средства. — К.: Здоров'я, 1993. — 384 с.
11. Шульга Л.И. //Матер. VIII Съезда фармацевтических работников республики Беларусь, 8-9 апр. 2010 г. — Витебск, 2010. — С. 148-150.
12. Darby I., Curtis M. //Periodontol. — 2000. — 2001. — №26. — P. 33-53.
13. Diedrich C. M., Simons A. Das Teebaumöl Praxisbuch. — Muenchen: Verlag Schurz., 1995. — 154 S.
14. Ebersole J.L., Taubman M.A. //Periodontol. — 2000. — №5. — P. 112-141.
15. Slits J., Winkelhoff A. //J. Calif. Dent. Assoc. — 1993. — Vol. 21. — P. 51-56.

Адреса для листування: 61168, м. Харків,  
вул. Блюхера, 4. Тел. (572) 67-87-75.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 14.07.2010 р.

## КОМПОЗИЦІЇ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ГЛЮКОЗАМІНУ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛАТОМ ТА ЇХ ВПЛИВ НА МЕТАБОЛІЗМ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ

**С.М.Осадченко**

Державне підприємство “Український медичний центр сертифікації МОЗ України”

**Ключові слова:** хрящ; глікозаміноглікан; біохімія; експеримент; глюкозаміну гідрохлорид; кислота ацетилсаліцилова; остеоартроз

*Представлені результати біохімічного дослідження змін метаболізму та накопичення макромолекул матриксу суглобового хряща, а також запальних тестів у експериментальних тварин із моделлю кортикостероїдної дистрофії сполучної тканини під впливом лікування композиціями глюкозаміну гідрохлориду з глюкозаміну ацетилсаліцилатом 2:1; 1:1 та 1:2 за масою у дозі 100 мг/кг. Відзначено, що у співвідношеннях 2:1 та 1:1 зазначені композиції виявляли виражений протиартозний ефект, композиція із співвідношенням даних компонентів 1:2 була значно менш активною. На основі результатів досліджень у якості базової для створення нового протиартозного препарату рекомендована композиція глюкозаміну гідрохлориду з глюкозаміну ацетилсаліцилатом у співвідношенні 1:1 за масою.*

Суглобовий хрящ оптимізований для витримки фізичних навантажень. Єдині клітини, представлені в зрілій хрящовій тканині, хондроцити, відповідальні за синтез макромолекул і цілісність міжклітинного матриксу [11].

При пошкодженнях суглобів спостерігається вивільнення глікозаміногліканів (ГАГ) з міжклітинного матриксу, що є наслідком порушення біосинтетичних процесів у хондроцитах [10].

Молекули агрекану і колагену типу II спільно забезпечують цілісність хряща і його функціональність [9].

Пошкодження суглобового хряща викликають швидке вивільнення ГАГ з тканини. Інгібування активності матриксних металопротеаз знижує втрати хрящем ГАГ, що свідчить про можливість використання цього ефекту як потенційного терапевтичного втручання [6].

Смерть хондроцитів, що індукується механічними пошкодженнями, може бути зменшена застосуванням антиоксидантів [5].

Цілим рядом пацієнтів з остеоартрозом з успіхом використовуються глюкозамін. Високі концентрації глюкозаміну та аміноцукрів мають анаболічні і протизапальні ефекти на хондроцити [8].

Представлене дослідження присвячене вирішенню питання оцінки результатів комбінування глюкозаміну гідрохлориду з глюкозаміну ацетилсаліцилатом для покращення його фармакологічних ефектів.

### Матеріали та методи

Кортикостероїдну дистрофію в експериментальних білих щурів-самців лінії Вістар 3-місячного віку з масою тіла 190-210 г моделювали за методом R.G.Gray, N.L.Gottlieb [7] шляхом внутрішньом'язового введення 200 мг/кг гідрокортизону ацетату на про-

тязі 14-ти діб. 24 тварини були випадковим чином розподілені на 4 групи таким чином, щоб у кожній групі було по 6 тварин. Досліджували субстанції і комбінації вводили експериментальним тваринам внутрішньошлунково у вигляді водного розчину або суспензії без стабілізатора 1 раз на добу на протязі 21-ї доби. Перша група — контроль патології, тварини якої замість лікування отримували 0,5 мл фізіологічного розчину на добу, тварин другої лікували композицією глюкозаміну гідрохлориду з глюкозаміну ацетилсаліцилатом (1:2 за масою) в дозі 100 мг/кг, третьої — композицією 1:1 за масою в тій же дозі, четвертої — композицією 2:1 за масою в тій же дозі. Водночас досліджували показники групи з 6 інтактних тварин. Після цього тварини були виведені з експерименту декапітацією під ефірним наркозом. Для біохімічних досліджень у них було забрано кров та хрящове покриття з голівок кульшових, колінних та плечових суглобів.

У хрящі суглобів визначали фракційний склад ГАГ за методом Л.І.Слущького [4]. До першої

**С.М.Осадченко** — здобувач кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету (м. Харків), перший заступник директора Державного підприємства “Український медичний центр сертифікації МОЗ України” (м. Київ)

Таблиця

**Різниця у % та достовірність (P) вмісту фракцій і суми глікозаміногліканів у суглобовому хрящі експериментальних тварин, пролікованих досліджуваними комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з ацетилсаліциловою кислотою, n=30**

Субстанція (композиція), доза мг/кг	Фракційний склад глікозаміногліканів суглобового хряща, г/100 г				Фракційний склад глікозаміноглікансульфатів сироватки крові, г/л				Вміст у сироватці крові загальних хондроїтин-сульфатів, г/л	Відношення вмісту хондроїтин-сульфатів у суглобовому хрящі та в сироватці крові
	гіалуронати	хондроїтин-сульфати	високосульфатовані глікозаміно-глікани	сума глікозаміногліканів	гіалуронати + хондроїтин-6-сульфати	хондроїтин-4-сульфати	високосульфатовані глікозаміно-глікани	сума глікозаміноглікан-сульфатів		
Інтактні тварини, n=6	0,214±0,012	0,426±0,029	0,146±0,010	0,786±0,026	0,168±0,005	0,083±0,003	0,017±0,001	0,269±0,008	0,381±0,008	1,118±0,081
Контрольна група, n=6	0,246±0,008 -48,62%* P<0,001*	0,261±0,014 -38,73%* P<0,001*	0,099±0,010 -32,19%* P<0,001*	0,470±0,015 -40,32%* P<0,001*	0,231±0,005 +36,94%* P<0,05*	0,127±0,004 +52,76%* P<0,05*	0,027±0,001 +37,74%* P<0,05*	0,384±0,009 +43,04%* P<0,01*	0,687±0,010 +80,31%* P<0,001*	0,380±0,042 -66,01%* P<0,001*
Глюкозаміну гідрохлорид + глюкозаміну ацетилсаліцилат 1:2, 100 мг/кг	0,160±0,013 -25,23%* P<0,05* +45,45%** P<0,01**	0,395±0,018 -17,28%* P<0,05* +51,34%** P<0,001**	0,139±0,008 -4,79%* P>0,05* +40,40%** P<0,02**	0,694±0,032 -11,75%* P<0,05* +47,66%** P,001**	0,183±0,004 +8,43%* P>0,05* -20,80%** P<0,05**	0,100±0,004 +20,61%* P<0,05* -21,01%** P<0,05**	0,019±0,001 +12,42%* P>0,05* -28,32%** P<0,05**	0,301±0,001 +12,03%* P>0,05* -21,68%** P<0,05**	0,456±0,017 +19,69%* P<0,05* -33,62%** P<0,01**	0,866±0,075 -22,54%* P<0,05* +127,89%** P<0,001**
Глюкозаміну гідрохлорид + глюкозаміну ацетилсаліцилат 1:1, 100 мг/кг	0,192±0,014 -10,28%* P<0,05* +74,55%** P<0,001**	0,411±0,017 -3,52%* P>0,05* +57,47%** P<0,001**	0,149±0,013 +2,05%* P>0,05* +50,51%** P<0,001**	0,752±0,019 -4,33%* P>0,05* +60,00%** P<0,001**	0,175±0,005 +3,84%* P>0,05* -24,21%** P<0,05**	0,086±0,003 +3,85%* P>0,05* -20,67%** P<0,05**	0,018±0,001 +5,92%* P>0,05* -32,45%** P<0,01**	0,279±0,008 +3,91%* P>0,05* -27,36%** P<0,05**	0,378±0,011 -0,79%* P>0,05* -44,98%** P<0,001**	1,087±0,087 -2,77%* P>0,05* +186,05%** P<0,001**
Глюкозаміну гідрохлорид + глюкозаміну ацетилсаліцилат 2:1, 100 мг/кг	0,168±0,015 -21,49%* P<0,05* +52,73%** P<0,001**	0,425±0,018 -0,23%* P>0,05* +62,83%** P<0,001**	0,151±0,011 +3,42%* P>0,05* +52,53%** P<0,001**	0,744±0,023 -5,34%* P>0,05* +58,38%** P<0,001**	0,174±0,006 +3,38%* P>0,05* -24,50%** P<0,05**	0,086±0,004 +2,38%* P>0,05* -32,65%** P<0,05**	0,018±0,001 +1,18%* P>0,05* -35,47%** P<0,05**	0,277±0,007 +3,05%* P>0,05* -27,95%** P<0,05**	0,390±0,017 +2,36%* P>0,05* -43,23%** P<0,001**	1,090±0,118 -2,50%* P>0,05* +186,84%** P<0,001**

Примітки:

1) \* — у порівнянні до даних групи інтактних тварин;

2) \*\* — у порівнянні до даних групи контрольних тварин.

фракції відходили гіалуронова кислота та гіалуронати, до другої — хондроїтин-6-сульфат та хондроїтин-4-сульфат, до третьої — високосульфатовані ГАГ. У сироватці крові визначали вміст загальних хондроїтинсульфатів [2]. При дослідженні фракційного складу глікозаміноглікансульфатів (ГАГс) сироватки крові до першої фракції відходили гіалуронати та хондроїтин-6-сульфат, до другої — хондроїтин-4-сульфат, до третьої — кератансульфати [3]. Додатково вираховували відношення вмісту хондроїтинсульфатів у суглобовому хрящі та в сироватці крові, що є характеристикою переважання анаболічних або катаболічних процесів в обміні ГАГ відповідно при збільшенні або зменшенні значень.

Результати досліджень були статистично оброблені за допомогою пакету програм Microsoft Excel із використанням t-критерію

Стьюдента з визначенням середніх арифметичних, стандартного відхилення і вірогідності ряду. Після цього результати рядів експериментальних груп порівнювали з даними інтактної та контрольної груп, а також між собою. Статистично достовірним вважали розходження при  $P<0,05$  і менше [1].

### Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали, що введення на протязі двох тижнів експериментальним тваринам 200 мг/кг гідрокортизону ацетату призводило до розвитку в останніх вираженої кортикостероїдної дистрофії із зниженням вмісту у хрящі суглобів і відповідним підвищенням вмісту у сироватці крові усіх фракцій та суми ГАГ (таблиця).

Композиція глюкозаміну гідрохлориду із глюкозаміну ацетил-

саліцилатом у масовому співвідношенні 1:2 за своєю хондропротекторною дією стоїть близько до глюкозаміну ацетилсаліцилату. Так, хоча лікування зазначеною композицією і призводило до значного підвищення вмісту у хрящі суглобів експериментальних тварин фракцій гіалуронатів, хондроїтин-сульфатів і високосульфатованих ГАГ, а також суми ГАГ на 45,45%; 51,34%; 40,40% і 47,66% відповідно у порівнянні до таких у контрольних щурів, рівень даних параметрів в інтактній групі не був досягнутий (таблиця).

При цьому після лікування композицією глюкозаміну гідрохлориду з глюкозаміну ацетилсаліцилатом у співвідношенні 1:2 за масою вміст у суглобовому хрящі тварин фракцій гіалуронатів, хондроїтинсульфатів і суми ГАГ був нижчим, ніж у інтактних щурів на 25,23%; 17,28% і 11,75% відповідно (таблиця). Як видно, най-



більшою мірою знизився вміст у гіаліновій хрящовій тканині фракції гіалуронатів, меншим чином — хондроїтинсульфатів. Виходячи з особливої специфічної ролі, яку зазначені макромолекули відіграють у структурі ПГ, можна зробити висновок про те, що в хрящовій тканині, яка покриває великі суглоби, в експериментальних тварин даної групи залишалося значно менше, ніж у аналогічних здорових тварин повноцінних агрегатів ПГ, до складу яких обов'язково входить центральна молекула гіалуронової кислоти, і були присутні у значній кількості молекули ПГ, що знаходилися на стадії незавершеної зборки або на стадії руйнування, з недостатньою кількістю молекул хондроїтинсульфатів, приєднаних до гіалуронової кислоти.

За вмістом фракції хондроїтин-4-сульфатів у суглобовому хрящі лікованих даною композицією тварин була присутня достовірна різниця (+20,61%) у порівнянні до такого в інтактних тварин (таблиця).

Рівень загальних хондроїтинсульфатів у сироватці крові експериментальних щурів був на 33,62% нижче за такий у контрольній групі, але водночас на 19,62% вище за показник здорових тварин.

Незважаючи на проведене лікування, в хрящовій тканині тварин тривали деструктивні процеси, а також був знижений рівень біосинтезу ГАГ, особливо, хондроїтинсульфатів. При цьому величина коефіцієнта співвідношення між вмістом хондроїтинсульфатів у суглобовому хрящі і в сироватці крові підвищувалася на 127,89% і становила на 22,54% нижче за таку у здорових тварин. Це свідчить про хондропротекторну активність аналізованої композиції, котра однак не була в змозі нормалізувати обмін ГАГ.

Композиція глюкозаміну гідрохлориду з глюкозаміну ацетилсаліцилатом у масовому співвідношенні 1:1 діяла на гіаліновий хрящ експериментальних тварин більш сприятливо, що, вірогідно, стало наслідком більш оптимальних доз компонентів. У суглобовому хрящі тварин була зафіксо-

вана нормалізація фракційного складу ГАГ. Так, вміст фракцій гіалуронатів, хондроїтинсульфатів та високосульфатованих ГАГ, а також суми ГАГ хряща експериментальних тварин розглянутої групи був більше, ніж у контрольних нелікованих щурів на 74,55%; 57,47%; 50,51% та 60,00% відповідно.

У відношенні параметрів інтактних тварин щури, проліковані аналізованою композицією, відрізнялися меншим на 19,63% вмістом фракції гіалуронатів. Вміст інших фракцій і суми ГАГ відповідали таким у здорових щурів. Недостатня кількість гіалуронатів у хрящі тварин свідчить про значну інерційність у метаболізмі даних великих молекул ГАГ. Порушений гідрокортизоном біосинтез гіалуронової кислоти відновлювався дуже повільно з урахуванням того, що саме гіалуронати є основою для зборки всіх інших ГАГ у гігантську молекулу ПГ, а зменшена кількість гіалуронової кислоти свідчить про недостатню повноцінність наново сформованих ГАГ.

Після лікування експериментальних тварин даною композицією зафіксовані нижчі значення вмісту гіалуронатів та хондроїтин-6-сульфату, хондроїтин-4-сульфату та кератансульфатів та суми ГАГс у сироватці крові у порівнянні з такими у контрольних тварин на 24,21%; 20,67%, 32,45% та 27,36% відповідно. Дані показники були на рівні таких у здорових щурів.

Вміст загальних хондроїтинсульфатів у сироватці крові був на 44,98% нижчим за такий у контрольних нелікованих тварин і не відрізнявся від показників здорових тварин.

Після лікування композицією глюкозаміну гідрохлориду з глюкозаміну ацетилсаліцилатом у співвідношенні 2:1 за масою виявлена нормалізація складу макромолекул матриксу суглобового хряща, за виключенням фракції гіалуронатів, вміст якої залишався на 21,49% меншим, ніж у інтактних тварин. Лікування зазначеною композицією призводило до

підвищення вмісту фракції гіалуронатів, хондроїтинсульфатів, високосульфатованих ГАГ, а також їх суми в суглобовому хрящі на 52,53%; 62,83%; 52,53% і 58,30% відповідно, що говорить про виражену спроможність використаної композиції стимулювати метаболізм ГАГ.

Вміст фракцій гіалуронатів та хондроїтин-6-сульфату, хондроїтин-4-сульфату, кератансульфату, а також суми ГАГс у сироватці крові пролікованих дослідженою композицією експериментальних тварин не відрізнявся від такого у здорових щурів і був нижчим, ніж у контрольній групі нелікованих тварин відповідно 24,50%; 32,65%; 35,47% та 27,95%. Відзначено також синхронне зниження на 43,27% вмісту загальних хондроїтинсульфатів до рівня, що не відрізняється від такого у здорових тварин.

Відзначена нормалізація величини коефіцієнта співвідношення між вмістом хондроїтинсульфатів у хрящі та у сироватці крові (таблиця).

## ВИСНОВКИ

Таким чином, комплексний аналіз параметрів метаболізму глікозаміногліканів хряща суглобів і сироватки крові у експериментальних тварин з кортикостероїдною дистрофією сполучної тканини, пролікованих композиціями глюкозаміну гідрохлориду з глюкозаміну ацетилсаліцилатом у співвідношеннях від 2:1 до 1:2 за масою, показав наступне.

1. Порушення метаболізму глікозаміногліканів після 14-добового введення 200 мг/кг гідрокортизону у ацетату носило зворотний характер.

2. Досліджені композиції проявили виражену хондропротекторну дію з поєднанням стимулювання біосинтезу глікозаміногліканів із пригніченням їх катаболізму. Даний ефект був максимальним у композицій із масовим співвідношенням компонентів 2:1 та 1:1.

3. Виходячи з даних проведених досліджень, найбільш перспективною для створення нового протизапального препарату визнано композицію глюкозаміну гідрохло-

риду з глюкозаміну ацетилсаліцилатом у співвідношенні 1:1 за масою.

4. При лікуванні тварин із експериментальною кортикостероїдною дистрофією композицію глюкозаміну гідрохлориду з глюкоз-

аміну ацетилсаліцилатом у співвідношенні 1:1 за масою спостерігалось компенсаторне підвищення відношення між вмістом фракцій хондроїтинсульфатів та гіалуронової кислоти. Це свідчить про

формування нових протеогліканів із збільшеною кількістю молекул хондроїтинсульфатів, прикріплених до однієї центральної молекули гіалуронової кислоти із формуванням великих агрегатів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабиш П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
2. Левченко В.І., Новожитская Ю.М., Сахнюк В.В. та ін. *Біохімічні методи дослідження крові хворих: Метод. рекомендації для лікарів хіміко-токсикологічних відділів державних лабораторій ветеринарної медицини України*. — К., 2004. — 104 с.
3. Пат. України на корисну модель №29198 МПК (2006) G 01 N 33/48. *Спосіб визначення фракцій сульфатованих гексозаміногліканів* / Державна установа Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМНУ; Харківська державна зооветеринарна академія / Ф.С.Леонтєва, В.А.Філіпенко, О.П.Тимошенко та ін. — Заявка №и 200708505. — Заявл.: 24.07.2007. Опубл.: 26.11.2007. — Бюл. №20. — 5 с.
4. Слуцкий Л.И. *Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани*. — Л.: Медицина, 1969. — 375 с.
5. Beecher B.R., Martin J.A., Pedersen D.R. et al. // *Iowa Orthop. J.* — 2007. — Vol. 27. — P. 1-8.
6. DiMicco M.A., Patwari P., Siparsky P.N. et al. // *Arthrit. Rheum.* — 2004. — Vol. 50, №3. — P. 840-848.
7. Gray R.G., Gottlieb N.L. // *Clin. Orthop. Rel. Res.* — 1983. — №177. — P. 235-263.
8. Herrero-Beaumont G., Rovati L.C., Castaneda S. et al. // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2007. — Vol. 8. — P. 215-225.
9. Ishiguro N., Kojima T. // *Clin. Calcium.* — 2004. — Vol. 14, №7. — P. 38-44.
10. Otsuki S., Brinson D.C., Creighton L. et al. // *Arthrit. Rheum.* — 2008. — Vol. 58, №4. — P. 1076-1085.
11. Sui Y., Lee J.H., DiMicco M.A. et al. // *Arthrit. Rheum.* — 2009. — Vol. 60. — P. 2985-2996.

Адреса для листування: 01042, м. Київ,  
вул. Чигорина, 18. Тел. (050) 352-90-33.  
Державне підприємство "Український медичний  
центр сертифікації МОЗ України"

Надійшла до редакції 25.10.2010 р.

## ОСОБЛИВОСТІ ІНДУКЦІЇ СУПЕРОВУЛЯЦІЇ, КІЛЬКІСНА І МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЯЙЦЕКЛІТИН ТА ЕМБРІОНІВ У МИШЕЙ З ХРОНІЧНИМ РЕАКТИВНИМ ЗАПАЛЕННЯМ ЯЄЧНИКІВ

М.Г.Грищенко

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: суперовуляція; ооцит; ембріон; запалення; безпліддя

*Актуальною проблемою сучасної репродуктології є вивчення патогенетичних механізмів порушення репродуктивної функції з метою збільшення ефективності лікування безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у пацієнтів з безпліддям, обумовленим хронічними захворюваннями органів малого тазу. Метою цього дослідження було вивчення впливу реактивного хронічного запалення яєчників на результати індукції суперовуляції, кількісні та якісні характеристики ооцитів та ембріонів у мишей в експерименті. Виявлено, що хронічне запалення яєчників у самок мишей чинить виражений вплив на результати індукції суперовуляції, при цьому істотно знижується кількість ооцитів, зигот і 2-клітинних ембріонів, а також відмічається тенденція до погіршення морфології ембріонів. Отримані дані свідчать про те, що хронічний запальний процес у малому тазу чинить суттєвий негативний вплив на досліджені показники ДРТ. Актуальним є пошук патогенетичних способів терапії, спрямованих на поліпшення результатів лікування при безплідді запального генезу.*

Хронічні запальні захворювання органів малого тазу (ХЗЗОМТ) як причина безпліддя не втрачають своєї актуальності протягом багатьох років. Обумовлена така актуальність тим, що частота запальних процесів у малому тазу не має тенденції до зниження і складає 74-80% гінекологічної патології [3]. Більшість пацієток — сексуально активні жінки репродуктивного віку. При цьому навіть один епізод захворювання призводить до безпліддя в 5-18% випадків [4, 5]. Гострі запальні процеси мають тенденцію переходити у хронічні та набувають тривало, уповільненого перебігу.

У теперішній час у клініці репродуктивної медицини допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) вийшли на передові позиції. Тим не менше, ефективність ДРТ все ще далека від абсолютної. В Україні в 2006 р. результативність лікування безпліддя методом екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) склала 33,5% [6].

Ефективність корекції порушень репродуктивної функції, обумовлених перенесеними ХЗЗОМТ, за допомогою ДРТ, на перший погляд, повинна бути дуже високою. Адже гострий і активно-хронічний процес вже завершився, а анатомічні та функціональні порушення стану маткових труб не повинні мати істотного впливу, тому що яйцеклітина минає маткову трубу, і ембріон потрапляє безпосередньо в матку. Тим не менше, існуючі літературні дані свідчать, що частота позитивних результатів при трубно-перитонеальному безплідді недостатньо висока, а запальні захворювання органів малого тазу як причина безпліддя є обтяжливим чинником, який негативно впливає на результати лікування [10, 13]. Причина такого зниження, можливо, криється в наслідках перенесених запалень, які не обмежуються порушенням анатомічного і функціонального стану маткових труб. Можна припустити, що ця група

хворих має клініко-анамнестичні особливості та відмінності гормонального та імунного гомеостазу від пацієток з іншими причинами безпліддя. Актуальною проблемою є визначення патогенетичних механізмів порушення репродуктивної функції та особливостей лікування безпліддя з використанням ДРТ у пацієток з ХЗЗОМТ з метою збільшення їх ефективності.

Оскільки вивчення стану репродуктивних клітин людини пов'язане з низкою морально-етичних і технічних складностей, особливої актуальності набуває проблема моделювання хронічного запалення репродуктивних органів у експериментальних тварин в умовах, максимально наближених до тих, що відбуваються в організмі жінки при проведенні ДРТ.

Літературні дані свідчать, що модель ЕКЗ на мишах добре відтворюється, метаболізм ембріонів миші, розвиток до стадії бластоцисти, а, отже, і умови культивування у ембріонів людини і миші мають багато спільного. У теперішній час модель ЕКЗ на мишах

Таблиця 1

**Кількісні результати індукції суперовуляції у мишей  
в контрольній та експериментальній групах, n=9**

Групи тварин	Кількість тварин у групі	Кількість зрілих ооцитів (МІІ)	
		загальна кількість ооцитів	кількість ооцитів на 1 тварину (М±м)
Контроль	5	82	16,4±1,06
I група	4	43	10,7±2,1*

Примітка. \* —  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем

є загальноновизнаним інструментом тестування якості лабораторного обладнання та середовищ культивування, які застосовуються у лабораторіях ДРТ. Саме тому лабораторна миша є адекватною клінічної моделлю для вивчення основних етапів ДРТ-індукції суперовуляції, стану гамет і подальшого розвитку ембріонів [8, 9].

Метою цього дослідження було вивчення впливу процесів хронічного реактивного запалення яєчників на індукцію суперовуляції і стан ооцитів та ранніх ембріонів лабораторних мишей в експерименті.

#### Матеріали та методи

Досліди проводили на самках мишей гібриду F<sub>1</sub> (CBAx57Bl) з масою 18-20 г. Були виділені дві групи: контрольна (14 тварин) та експериментальна (12 тварин). З метою моделювання хронічного запалення яєчників тваринам експериментальної групи одноразово вводили внутрішньоочеревинно 1 мг λ-карагеніну ("Sigma", США) в 0,5 мл ізотонічного розчину хлориду натрію згідно з оригінальною методикою [2].

На 21-у добу розвитку експериментального запалення у тварин викликали суперовуляцію шляхом внутрішньоочеревинної ін'єкції 5 МО гонадотропіну сироватки жеребних кобил (ГСЖК) ("Folligon", Нідерланди) і 7,5 МО людського хоріонічного гонадотропіну (ЛХГ) ("Chorulon", Нідерланди) з інтервалом між ін'єкціями 46-48 год. У тварин контрольної групи індукцію суперовуляції проводили аналогічним чином. Виділення ооцитів і ембріонів миші здійснювали за стандартною методикою [1]. Ооцити у складі ооцитокумулюсних комплексів (ОКК)

виділяли через 12-13 год після ін'єкції ЛХГ шляхом проколювання ампулярного відділу відпрепарованих яйцепроводів у теплому фосфатно-буферному середовищі Дюльбекко з додаванням 10% фетальної телячої сироватки (ФСТ, "Sigma", USA). Для видалення клітин кумулюсу використовували теплий (37°C) розчин гіалуронідази ("Sigma", USA) з концентрацією 0,1 мг/мл (150 од/мл), виготовлений на фізіологічному середовищі Дюльбекко протягом 2-5 хв. Для отримання ембріонів самок після ін'єкції ЛХГ для осіменіння підсаджували до самців тієї ж лінії на 12 год. День виявлення копуляційної пробки вважався першим днем вагітності. Зиготи отримували через 24 год після ін'єкції ЛХГ. Ембріони на стадії двох клітин отримували через 48 год після ін'єкції ЛХГ. Отримані ооцити та ембріони тричі відмивали в культуральному середовищі і негайно проводили їх аналіз.

Стан отриманих ооцитів і ранніх ембріонів оцінювали за морфологічними критеріями при люмінесцентній мікроскопії (LSM-510 META, "Carl Zeiss", Німеччина).

Експерименти на тваринах проводили за регламентом, розробленим відповідно до "Спільних принципів експериментів на тваринах", схвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001 р.) та узгоджених з положеннями "Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, Франція, 1985).

Статистичну обробку даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента. У розрахунках використовували пакет статистич-

ного аналізу даних програми "Excel-2007".

#### Результати та їх обговорення

При аналізі отриманих результатів найбільш значимі та достовірні відмінності між виділеними групами були виявлені за такими показниками, як рівень виходу зрілих ооцитів на стадії МІІ мейозу і кількість ранніх ембріонів, отриманих у результаті гормональної стимуляції яєчників.

У табл. 1 представлені результати кількісної оцінки виходу зрілих ооцитів миші (через 13 год після введення ЛХГ) у контрольній та експериментальній групах тварин.

Як видно з представлених даних, у групі I було отримано статистично достовірно менше ооцитів у перерахунку на 1 тварину, ніж у контрольній групі. Таким чином, порівняльна оцінка рівнів виходу ооцитів у тварин контрольної та експериментальної груп дозволяє стверджувати, що присутність хронічного запального процесу призводить до погіршення "відгуку" яєчників на стимуляцію гонадотропінами, що знаходить відображення в достовірному зменшенні кількості одержуваних ооцитів.

У табл. 2 наведені результати кількісної та морфологічної оцінки презумптивних зигот миші (одноклітинних ембріонів), отриманих від тварин контрольної та експериментальної груп.

Як видно з представлених даних, кількість одноклітинних ембріонів, отриманих від однієї самки миші в контрольній групі, достовірно перевищує кількість зигот, отриманих у групі I ( $24,0 \pm 4,2$ , і  $11,3 \pm 2,3$  відповідно,  $p < 0,05$ ).

У контрольній групі тварин 69,4% зигот знаходилися на стадії, коли в них можна було побачити пронуклеуси, які зближуються, що відповідало нормальній морфології для зигот, виділених через 24 год після введення ЛХГ. В експериментальній групі тварин цей показник достовірно не відрізнявся від контролю і складав 73%. Кількість зигот аномальної морфології згідно з візуальною оцінкою (наявність

Таблиця 2

**Кількісна і морфологічна оцінка одноклітинних ембріонів, отриманих у результаті індукції суперовуляції у виділених групах тварин, n=7**

Групи тварин	Кількісна і морфологічна характеристика одноклітинних ембріонів			
	загальна кількість одноклітинних ембріонів	кількість одноклітинних ембріонів на 1 тварину (M±m)	кількість ембріонів з нормальною морфологією (%)	кількість ембріонів аномальної морфології (%)
Контроль (n=3)	72	24,0±4,2	50 (69,4%)	22 (30,5%)
I група (n=4)	45	11,3±2,2*	33 (73%)	12 (26,6%)

Примітка. \* —  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем

Таблиця 3

**Кількісна і морфологічна оцінка ембріонів на стадії двох клітин, отриманих у результаті індукції суперовуляції у виділених групах тварин, n=10**

Групи тварин	Кількісна і морфологічна характеристика 2-клітинних ембріонів			
	загальна кількість ембріонів	кількість ембріонів на 1 тварину (M±m)	кількість ембріонів нормальної морфології (%)	кількість ембріонів аномальної морфології (%)
Контроль (n=6)	166	27,7±0,4	122 (73,5%)	44 (26,5%)
I група (n=4)	58	14,5±2,6*	41 (70,6%)	17 (29,3%)

Примітка. \* —  $p < 0,01$  у порівнянні з контролем

фрагментарних форм за типом “виноградного грона”) в контрольній та експериментальній групах тварин складала відповідно 30,5% і 26,5%. Достовірних відмінностей між групами за цими показниками виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

При аналізі кількісних показників виходу ембріонів на стадії двох бластомерів у виділених групах було виявлено, що кількість 2-клітинних ембріонів на 1 тварину в контрольній групі достовірно вище, ніж в експериментальній ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

При оцінці морфології 2-клітинних ембріонів використовували критерії, запропоновані Egenus [7]. До ембріонів з нормальною і задовільною морфологією відносили клітини без ознак фрагментації або з незначною (до 25%) фрагментацією цитоплазми, які мають рівні, чіткі, сферичні бластомери. Незадовільними вважали ембріони з фрагментацією цитоплазми більше 25% за типом “виноградного грона”, що є марке-

ром пізньої стадії апоптозу. Як правило, в таких ембріонах відзначалася наявність вакуолей, невідповідність розмірів бластомерів до термінів культивування, ознаки дегенерації.

За показником кількості ембріонів з аномальною морфологією в експериментальній і контрольній групі достовірних відмінностей виявлено не було.

Відомо, що якість ооцитів і подальша доля ембріонів, що розвиваються, залежить від великої кількості факторів: стану і віку самок-донорів, генетичної лінії мишей, умов і складу середовища інкубації, впливу екзогенних гонадотропних гормонів на процес овуляції. Якість ооцитів, у свою чергу, впливає на здатність ембріонів після запліднення до подальшого дроблення. Ембріони, які мають різні пошкодження, віддаються в процес розподілу дроблення шляхом апоптозу [11, 12].

Раніше було доведено, що розроблений і використаний у даній

роботі метод моделювання реактивного хронічного запалення яєчників у мишей викликає у тварин досить виражені запальні явища в яєчниках та оточуючих їх тканинах, що істотно впливає на їх функцію [2]. Як показали результати даного дослідження, індукція хронічного запалення у самок мишей істотно знижує кількість ооцитів, зигот і 2-клітинних ембріонів.

Достовірних відмінностей у морфологічних характеристиках ембріонів між контрольною та експериментальною групами тварин у нашому експерименті не було виявлено. Можна говорити лише про тенденції до зниження якості ембріонів у групі з експериментальним запаленням. Наявна тенденція до погіршення морфології ембріонів може свідчити про запуск апоптозних реакцій як у яєчниках, так і в ооцитах, отриманих у результаті індукції суперовуляції. Можна припустити, що основний каскад апоптозних реакцій, тригером яких є хронічне запалення, виявляється, головним чином, в атрезії примордіальних фолікулів, зниженні їх рецетивності до гонадотропнів і, як наслідок, у зменшенні кількості ооцитів після індукції суперовуляції.

#### ВИСНОВКИ

Проведені дослідження показали, що хронічне реактивне запалення яєчників у самок мишей чинить виражений вплив на результати індукції суперовуляції. У тварин з модельованим запаленням яєчників достовірно знижується кількість одержуваних ооцитів ( $p < 0,05$ ), зигот ( $p < 0,05$ ) і 2-клітинних ембріонів ( $p < 0,01$ ) при індукції суперовуляції. Можна говорити про тенденції до погіршення морфології ембріонів на тлі запального процесу.

Отримані дані свідчать про те, що хронічний запальний процес у малому тазу чинить суттєвий негативний вплив на досліджені показники ДРТ. Актуальним є пошук патогенетичних способів терапії, спрямованих на поліпшення результатів лікування при безплідді запального генезу.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Биология развития млекопитающих. Методы / Под ред. М.Манк. — М.: Мир, 1990. — 406 с.
2. Грищенко Н.Г., Клименко Н.А., Гоголь Н.И., Татарко С.В. // Теоретична і експериментальна медицина. — 2009. — №4. — С. 10-17.
3. Дубоссарская З.М., Миляновский А.И., Коляденко В.Г. Хронические воспалительные процессы внутренних женских половых органов. — К.: Здоров'я, 1991. — С. 115-118.
4. Іванюта Л.І. Репродуктивне здоров'я і неплідність // Мистецтво лікування. — 2004. — №4. — С. 26-30.
5. Основы репродуктивной медицины: Практ. руковод. / Под ред. проф. В.К.Чайки. — Донецк: ООО "Альматео", 2001. — 618 с.
6. Юзько О.М., Жилка Н.Я., Руденко Н.Г. та ін. // Жіночий лікар. — 2007. — №3. — С. 8-12.
7. Erenus M., Zouves C., Rajamahendran P. et al. // Fertil. Steril. — 1991. — Vol. 56. — P. 707-710.
8. Neuber E., Powers R.D. // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 15, №1. — P. 171-174.
9. Quinn P., Horstman F.C. // Hum. Reprod. — 1998. — Dec.; 13 Suppl. 4. — P. 173-183.
10. Strandell A., Bergh C., Lundin K. // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 15, №12. — P. 2520-2525.
11. Takase K., Ishikawa M., Hoshiai H. // Tohoku J. Exp. Med. — 1995. — Vol. 175. — P. 69-76.
12. Van der Auvera, D'Hooghe T. // Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 16, №6. — P. 1237-1243.
13. Yang X.E., Zhang S.Y. // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2007. — Oct; 42 (10). — P. 666-669.

Адреса для листування: 61022, м. Харків,  
пр. Леніна, 4. Тел. (57) 712-45-22.  
Харківський національний медичний університет

Надійшла до редакції 15.10.2010 р.

---

Автор висловлює подяку с.н.с. Коваленко І.Ф., н.с. Холодному В.С., н.с. Чернищенко Л.Г., н.с. Волкову Н.А. за методичну допомогу в роботі, с.н.с. Гончарук Є.І. і с.н.с. Смолянніновій Є.І. за допомогу в плануванні та обговоренні результатів роботи (Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАНУ, м. Харків)

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИАТЕРОГЕННОЇ ТА АНГІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ КАПСУЛ “ВЕНОТОН” НА МОДЕЛІ ГІПЕРВІТАМІНОЗУ D

Ю.О.Томашевська, Л.В.Яковлева\*, Л.В.Гладкова\*, І.В.Трутаєв\*\*

Вінницький національний медичний університет  
Національний фармацевтичний університет\*  
ХФЗ “Червона зірка”\*\*

*Ключові слова:* венотон; ескувіт; гіпервітаміноз D; щури; ангіопротектор

*Представлені результати вивчення ангіопротекторної (протиатерогенної, гіполіпідемічної) та антиоксидантної дії капсул “Венотон” на експериментальній моделі гіпервітамінозу D у порівнянні з таблетками “Ескувіт”. В умовах гіпервітамінозу D препарат “Венотон” коригував порушені метаболічні процеси та проявляв антитоксичні властивості. Проведений порівняльний аналіз фармакотерапевтичної ефективності капсул “Венотон” та таблеток “Ескувіт” за найбільш інформативними показниками в умовах гіпервітамінозу D, а також оцінка особливостей їх впливу на обмін кальцію, ліпідний обмін та систему ПОЛ — АОС у лабораторних тварин дозволив виявити більш виражену ангіопротекторну (протиатерогенну, гіполіпідемічну) та антиоксидантну дію капсул “Венотон”. Фармакологічна активність капсул “Венотон” забезпечена комплексним складом біологічно активних речовин семи лікарських рослин, у той час як сухий екстракт плодів гіркокаштану звичайного як монокомпонент у складі таблеток “Ескувіт” не може забезпечити такої вираженої та всесторонньої фармакологічної дії.*

Хронічна венозна недостатність (ХВН) нижніх кінцівок є найпоширенішим захворюванням периферичних судин. Поширеність цього захворювання серед працездатної частини населення становить 40-50%, у зв'язку з чим ХВН є дуже важливою медико-соціальною проблемою [1, 14-19].

З успіхом застосовуються вже протягом півтора десятиріч для лікування локальних порушень венозного кровотоку та мікроциркуляції при варикозному розширенні вен препарати гіркокаштану звичайного. На фармацевтичному ринку України представлені такі лікарські засоби для системного застосування, що містять три-терпеновий сапонін есцин: аесцин,

ескузан, анавенол, L-лізину есцинат, ескувіт, есплант та ін. [8, 17].

У ЦНДЛ НФаУ проводиться вивчення нових комбінованих засобів для профілактики та лікування судинної патології на основі плодів гіркокаштану звичайного. Вченими ТОВ “Лабораторії “Ірис” під керівництвом директора д. б. н. І.В.Трутаєва було розроблено склад нового фітопрепарату для системного лікування хронічних запальних захворювань вен — капсул “Венотон”, який має забезпечити направлений позитивний вплив на патологічні стани — захворювання з вираженою судинною недостатністю і порушеннями в системі гемостазу.

Результати попередніх досліджень фармакологічної активно-

сті капсул “Венотон” свідчать, що препарат чинить венопротекторну, капіляротекторну, протинабрякову та антиексудативну дію, а також захисний вплив на ендотелій капілярів, зменшує їх проникність та відновлює мікроциркуляцію [3, 11].

Лікарські рослини, що входять до складу капсул “Венотон”, широко застосовуються в зборах для лікування серцево-судинних захворювань, у тому числі атеросклерозу, а також володіють виразною антиоксидантною дією [7]. Крім того, дані про статистику захворювань вен свідчать, що пацієнти з ХВН часто страждають на атеросклероз [1].

Гіпервітаміноз D у тварин широко застосовується в експериментальній фармакології при вивченні ангіопротекторної (атерогенної та гіполіпідемічної) активності препаратів [4].

Системний атеросклероз з переважним ураженням вільцевих та мозкових судин є основною причиною смертності та інвалідизації. Згідно з даними літератури

**Ю.О.Томашевська** — асистент кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. Пирогова

**Л.В.Яковлева** — доктор фармац. наук, професор, завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

**І.В.Трутаєв** — доктор біол. наук, директор з виробництва ХФЗ “Червона Зірка” (м. Харків)

велику роль у виникненні атеросклерозу відіграють насичені жири. Однак дотепер не було приділено уваги тому факту, що в жирах та продуктах тваринного походження, які вміщують жири, міститься і вітамін D, який володіє дуже високою біологічною активністю та атерогенними властивостями. Біохімічні, морфологічні і клінічні прояви атеросклерозу та хронічного гіпервітамінозу D ідентичні, що свідчить про єдність етіології патогенезу обох процесів [2].

Метою даного дослідження стало вивчення ангіопротекторної (протиатерогенної, гіполіпідемічної) та антиоксидантної дії капсул “Венотон” на експериментальній моделі гіпервітамінозу D у порівнянні з таблетками “Ескувіт”.

### Матеріали та методи

Об’єктом досліджень послужив препарат “Венотон”, серія 010108, який являє собою подрібнену суміш лікарських рослин наступного складу у розрахунку на одну капсулу: плоди каштану звичайного — 0,09; листя гаммелісу віргінського — 0,075; плоди вівса посівного — 0,03; плоди софори японської — 0,03; трава золотушника звичайного — 0,03; трава гадючника в’язолистого — 0,03; трава буркуну лікарського — 0,015. До складу препарату порівняння таблеток “Ескувіт” входить сухий екстракт плодів гіркокаштану звичайного 0,04 г (у перерахунку на вміст есцину 50%).

В експерименті використовували білих нелінійних щурів масою 270-300 г, яких утримували в стандартних умовах віварію [4]. Гіпервітаміноз D у щурів викликали шляхом внутрішньошлункового введення олійного розчину вітаміну D у дозі 100000 од./кг маси тіла тварини протягом 1-го тижня експерименту за одну годину до введення досліджених зразків [4]. Тварин розділили на 4 групи: 1 — тварини негативного контролю; 2 — тварини позитивного контролю (контрольна патологія — нелікований гіпервітаміноз D); тварини третьої групи на тлі введення токсину внут-

рішньошлунково отримували капсули “Венотон” у дозі 150 мг/кг, яка була отримана як умовно терапевтична в попередніх скринінгових дослідженнях; тварини 4-ї групи отримували препарат порівняння таблетки “Ескувіт” у дозі 50 мг/кг — доза перерахована з дози людини на дозу для щурів з використанням коефіцієнта стійкості за методом Риболвлева Ю.Р. [8].

Досліджувані препарати вводили щоденно протягом 30 діб.

Ознаками передозування вітаміну D є втрата апетиту і маси тіла. Прояви гіпервітамінозу пов’язані з посиленням усмоктування кальцію і розвитком гіперкальціємії. Залежно від тяжкості розвитку патології та віку знижується або підвищується активність лужної фосфатази. Відбувається кальциноз нирок та судин. Спостерігається кальциноз і інших внутрішніх органів. Встановлена прооксидантна дія надлишку вітаміну D на клітинні мембрани і ліпопротеїди, що у сполученні з ускладненням епітелію судин може спричинити появу ліпоперекисей та розвиток атеросклерозу [5].

Параметри для оцінки загального стану тварин і впливу досліджуваних препаратів на перебіг патології були обрані з урахуванням патогенезу і клінічних проявів захворювання, а також динаміки лабораторних показників при розвитку гіпервітамінозу D у людини.

Оцінку розвитку патології та лікувальної дії препаратів проводили за клінічним станом тварин та динамікою маси тіла 1 раз на тиждень. Через 24 години після останнього введення препарату тварин декапітували під легким ефірним наркозом, збирали кров, видаляли тимус, наднирники, печінку, серце, нирки, селезінку для визначення масових коефіцієнтів (МК) та готували гомогенат печінки для проведення біохімічних досліджень.

Розвиток проявів гіпервітамінозу D та кальцинозу органів оцінювали за величиною МК органів [4], рівнем кальцію та лужної фосфатази в сироватці крові [7, 8].

Інтенсивність процесів ПОЛ оцінювали за рівнем ТБК-активних продуктів (ТБК-реактивів) [4] та дієнових кон’югатів (ДК) у гомогенаті печінки [2]. Визначення рівня відновленого глутатіону (ВГ) у гомогенаті печінки [9] дозволило характеризувати функціональний стан антиоксидантної системи організму тварин. Для вивчення гіполіпідемічної дії досліджуваного препарату виступали наступні показники: вміст загальних ліпідів, загального холестерину,  $\alpha$ - та  $\beta$ -ЛП у сироватці крові. Біохімічні дослідження в сироватці крові проводили за допомогою тест-наборів “Lachema”, Чехія [6, 7]. Статистичну обробку результатів проводили параметричним методом з використанням коефіцієнта Ст’юдента [9].

### Результати та їх обговорення

В умовах гіпервітамінозу D (позитивний контроль) у тварин спостерігали виражені зміни клінічного стану. Після 1-го тижня введення вітаміну D та протягом всього терміну експерименту щури виглядали млявими та неохайними. На 30-день експерименту маса тіла вірогідно знизилась на 20% відносно вихідних даних, у той час як у щурів негативного контролю зросла на 14% (табл. 1). Аналіз показників МК внутрішніх органів (табл. 2) показав, що передозування вітаміну D викликає вірогідне збільшення маси досліджуваних органів, це вказує на розвиток порушень метаболізму кальцію та розвиток стану гіперкальціємії. За даними біохімічних досліджень (табл. 3) рівень кальцію в сироватці крові групи тварин контрольної патології вірогідно підвищувався в 1,5 рази відносно показників негативного контролю. Відзначається також вірогідне зниження в 1,5 рази ЛФ, що також характерно для явищ гіперкальціємії [5].

Встановлена прооксидантна дія вітаміну D на клітинні мембрани та на рівень ліпопротеїдів, яка проявилась активацією процесів ПОЛ, а саме — вірогідним накопиченням ТБК-активних продук-

Таблиця 1

**Динаміка маси тіла щурів при лікувально-профілактичному режимі введення капсул “Венотон” і таблеток “Ескувіт” ( $\bar{X} \pm SX$ , n=24)**

Група, №	Умови досліджу	Маса, г				
		вихідні дані	7-й день	14-й день	21-й день	30-й день
1	Негативний контроль	286,67±4,41	298,33±5,27	310,00±3,42	319,16±3,27	327,50±5,27**
2	Позитивний контроль (гіпервітаміноз D)	288,33±4,80	270,00±4,47	256,66±5,42	245,00±6,71	230,83±5,07*
3	Гіпервітаміноз D + “Венотон” 150 мг/кг	290,00±3,65	303,33±4,21	311,16±3,07	313,33±3,35	322,50±4,41**
4	Гіпервітаміноз D + “Ескувіт” 50 мг/кг	285,83±5,83	286,66±7,92	289,16±6,38	304,16±5,27	313,33±4,55**

Примітки:

1) \* — відхилення статистично значущі щодо даних негативного контролю,  $p \leq 0,05$ ;2) \*\* — відхилення статистично значущі щодо даних групи позитивного контролю,  $p < 0,05$ 

Таблиця 2

**Вплив капсул “Венотон” і таблеток “Ескувіт” на масові коефіцієнти органів в умовах гіпервітамінозу D ( $\bar{X} \pm SX$ , n=24)**

Орган	Негативний контроль	Позитивний контроль	“Венотон”	“Ескувіт”
Печінка	3,15±0,046	4,23±0,093*	3,23±0,049**	3,52±0,061**/**
Права нирка	0,26±0,004	0,40±0,006*	0,28±0,006**	0,29±0,007**
Ліва нирка	0,24±0,011	0,38±0,016*	0,27±0,014**	0,29±0,006**
Серце	0,25±0,004	0,36±0,001*	0,28±0,008**	0,29±0,007**
Селезінка	0,28±0,013	0,45±0,017*	0,32±0,011**	0,35±0,024**
Наднирники	0,02±0,001	0,04±0,002*	0,02±0,001**	0,03±0,001**/**
Тимус	0,11±0,002	0,14±0,009*	0,11±0,005**	0,12±0,002**

Примітки:

1) \* — відхилення статистично значуще щодо групи негативного контролю,  $p < 0,05$ ;2) \*\* — відхилення статистично значуще щодо групи позитивного контролю,  $p < 0,05$ ;3) \*\*\* — відхилення статистично значуще щодо групи “Венотон”,  $p < 0,05$ .

тів в 1,5 рази (рис. 1) та ДК в 3,4 рази (рис. 2) в тканині печінки. Виразність патологічного процесу підтвердилась і включенням

захисних механізмів АОС організму експериментальних тварин, які перешкоджають ініціації вільнорадикального ПОЛ. На це вка-

зувало вірогідне зниження в 1,9 рази ВГ у гомогенаті печінки тварин в порівнянні з негативним контролем (рис. 3). Виснаження

Таблиця 3

**Вплив капсул “Венотон” і таблеток “Ескувіт” на біохімічні показники у сироватці крові в умовах гіпервітамінозу D,  $\bar{X} \pm SX$ , n=24**

Показники	Умови досліджу			
	негативний контроль	позитивний контроль	“Венотон”	“Ескувіт”
Загальні ліпіди, ммоль/г.л	1,82±0,11	3,27±0,15*	2,35±0,12**/**	2,94±0,18**/**
β-ЛП, ммоль/л	0,44±0,04	0,76±0,02*	0,51±0,02**	0,57±0,03**
α-ЛП, ммоль/л	1,08±0,07	1,79±0,07*	1,48±0,09**/**	1,59±0,08*
Холестерин, ммоль/л	1,52±0,12	3,04±0,09*	1,34±0,08**	1,80±0,10**/**
Рівень кальцію, ммоль/л	2,29±0,14	3,39±0,08*	2,14±0,07**	2,70±0,10**/**
ЛФ, мк/мольсек.л	1,42±0,06	0,95±0,03*	1,40±0,03**	1,23±0,03**/**

Примітки:

1) \* — відхилення статистично значуще щодо групи негативного контролю,  $p < 0,05$ ;2) \*\* — відхилення статистично значуще щодо групи позитивного контролю,  $p < 0,05$ ;3) \*\*\* — відхилення статистично значуще щодо групи “Венотон”,  $p < 0,05$ .

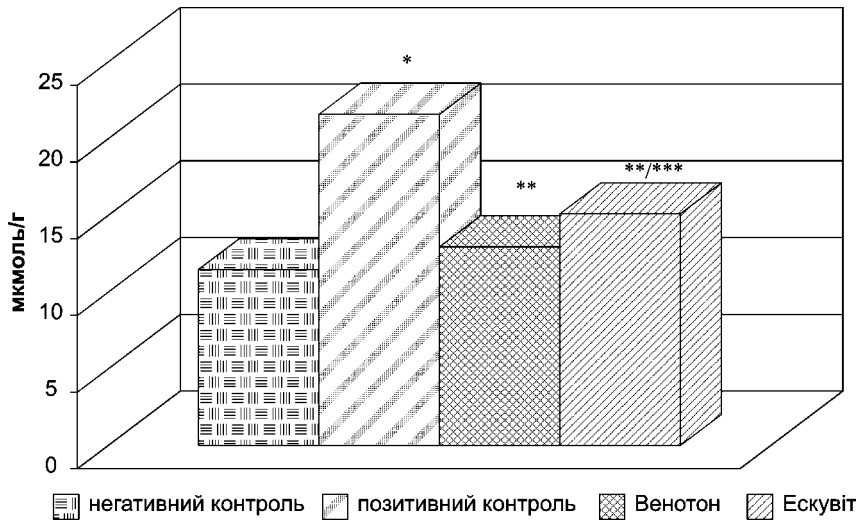


Рис. 1. Рівень дієнових кон'югатів

Примітки (тут та в рис. 2, 3):

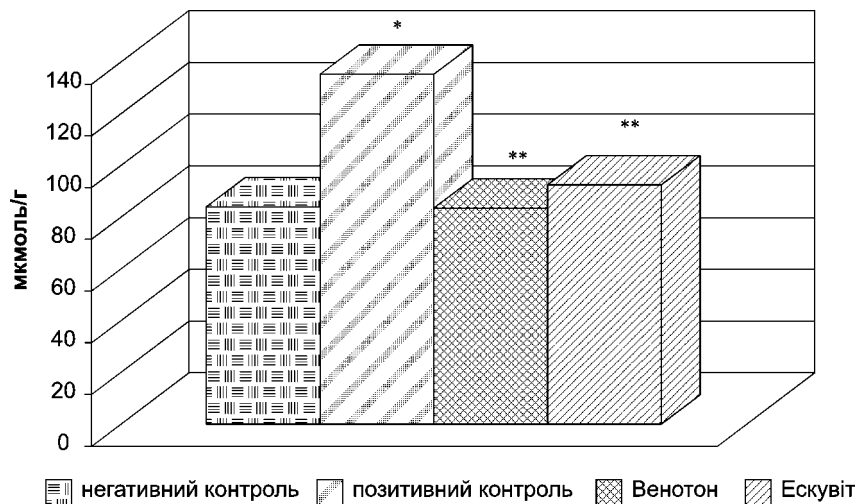
\* — відхилення статистично значуще щодо групи негативного контролю,  $p < 0,05$ ;\*\* — відхилення статистично значуще щодо групи позитивного контролю,  $p < 0,05$ ;\*\*\* — відхилення статистично значуще щодо групи "Венотон",  $p < 0,05$ 

Рис. 2. Рівень ТБК-активних речовин

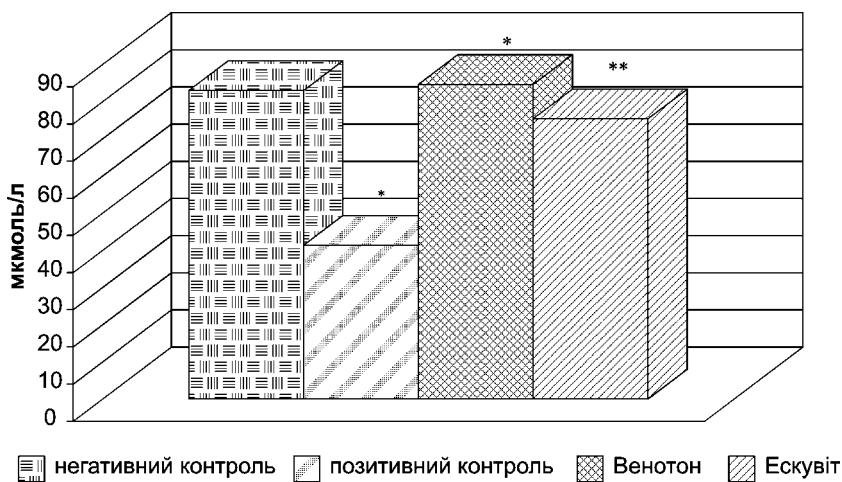


Рис. 3. Рівень відновленого глутатіону

системи фізіологічного антиоксидантного захисту сприяло компенсаторному зростанню фракції  $\alpha$ -ЛП в 1,6 рази. Вірогідно збільшується в 1,6 рази вміст загальних ліпідів, у 2 рази — загального холестерину та в 1,7 рази — атерогенних  $\beta$ -ЛП.

Таким чином, вищевикладене підтверджує розвиток патології, яка характерна для отруєння вітаміном D [5]. На тлі стану гіперкальціємії спостерігали виражену гіперліпідемію та активацію процесів перекисного окиснення ліпідів з дисбалансом антиоксидантної системи.

Під впливом капсул "Венотон" у дозі 150 мг/кг при застосуванні протягом 30 днів на тлі розвинутого гіпервітамінозу D у щурів відновлюються всі досліджені показники. Тварини, що отримували капсули "Венотон", по зовнішньому вигляду, поведінці та масі тіла (табл. 1) не відрізнялись від тварин негативного контролю. Масові коефіцієнти (табл. 2) внутрішніх органів дослідних тварин майже дорівнювали показникам у тварин групи негативного контролю.

Не менш виражено проявляється вплив капсул "Венотон" на систему ПОЛ-АОС. Нормалізується рівень продуктів ПОЛ: ТБК-активних речовин та ДК, збільшується активність ендогенної антиоксидантної системи, про що свідчить підвищення рівня ВГ у гомогенаті печінки (рис. 3). Під дією препарату "Венотон" нормалізувалась концентрація кальцію та активність ЛФ в сироватці крові (табл. 3).

Визначена виражена гіполіпідемічна дія капсул "Венотон". Препарат вірогідно зменшує вміст загальних ліпідів в 1,4 рази, загального холестерину — в 2,3 рази,  $\alpha$ -ЛП — в 1,5 та атерогенних  $\beta$ -ЛП — у 2,3 рази. Знижується вміст атерогенних  $\beta$ -ЛП та збільшується вміст протиатерогенних  $\alpha$ -ЛП у порівнянні з показниками негативного контролю (табл. 3). Мішенню для атерогенних  $\beta$ -ЛП є судинна стінка. Тому згідно з одержаними результатами досліджень препарат захищає стінку

судин від розвитку атероматозного процесу, тобто є ангіопротектором.

Препарат порівняння таблеток "Ескувіт" справляли менш виражений вплив на прояви гіпервітамінозу D, про що свідчить вірогідно підвищений рівень кальцію (табл. 3), загальних ліпідів, холестерину (табл. 3) та ДК (рис. 1), а також МК печінки та наднирників (табл. 2) відносно показників групи тварин, що одержували капсули "Венотон".

Ангіопротекторна дія капсул "Венотон" була підтверджена гістоморфологічним дослідженням. Капсули "Венотон" практично усувають морфологічні прояви каль-

цинозу судин, серця, зменшують їх у нирках у переважній більшості шурів. За потужністю позитивного впливу на морфологічний стан вивчених органів капсули "Венотон" значно перевищують препарат порівняння таблетки "Ескувіт" [12].

#### ВИСНОВКИ

1. В умовах гіпервітамінозу D препарат "Венотон" коригував порушені метаболічні процеси та проявляв антитоксичні властивості.

2. Проведений порівняльний аналіз фармакотерапевтичної ефективності капсул "Венотон" і таблеток "Ескувіт" за найбільш інформативними показниками в умо-

вах гіпервітамінозу D, а також оцінка особливостей їх впливу на обмін кальцію, ліпідний обмін та систему ПОЛ — АОС у лабораторних тварин дозволили виявити більш виражену ангіопротекторну (протиатерогенну, гіполіпідемічну) та антиоксидантну дію капсул "Венотон".

3. Фармакологічна активність капсул "Венотон" перевищує дані ефекти таблеток "Ескувіт" завдяки комплексному складу біологічно активних речовин, у той час як сухий екстракт плодів гіркокаштану як монокомпонент у складі таблеток "Ескувіт" не забезпечує такої вираженої всебічної дії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Альбицкий А.В., Каралкин В.А., Кузнецов А.Н. //Флебол. — 2004. — №10. — С. 63-68.
2. Гапон Л.П. //Врачебное дело. — 1992. — №2. — С. 6-11.
3. Гладкова Л.В., Трутаєв І.В., Сілаєв А.О., Томашевська Ю.О. //Матер. VIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спец. "Клінічна фармація в Україні", 2008. — С. 102.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К., 2001. — С. 139-152.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. — С.Пб., 2000. — С. 390-398.
6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2-х т. — Мн: Беларусь, 2000. — Т. 1. — 495 с.
7. Кобзар А.Я. Фармакогнозия в медицине: Навч. посіб. — К.: Медицина, 2007. — 544 с.
8. Куцук Р.В., Зузук Б.М., Дьячок В.В. //Провизор. — 2002. — №4. — С. 28-33.
9. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2000. — С. 349-354.
10. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. //Докл. АН СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.
11. Яковлева Л.В., Гладкова Л.В., Литвиненко Г.Л. та ін. //Тези доп. Всеукр. конгр. "Сьогодення та майбутнє фармації", 16-19 квітня 2008 р. — Х., 2008. — С. 445.
12. Яковлева Л.В., Лар'яновська Ю.Б., Гладкова Л.В. та ін. //Тези доп. Всеукр. конгр. "Сьогодення та майбутнє фармації", 16-19 квітня 2008 р. — Х., 2008. — С. 445.
13. Beutler E.D., Duron Q., Kelly B.M. //J. Laboratories Clin. Med. — 1963. — Vol. 61, №5. — P. 882.
14. Brunner F., Hoffmann C., Schuller-Petrovic S. //Br. J. Clin. Pharmacol. — 2001. — Mar; 51 (3). — P. 219-224.
15. Carpentier P.H., Cornu-Thenard A., Uhl J.F. et al. //J. Vasc. Surg. — 2003. — Vol. 37v. — P. 827-833.
16. Flemming K., Cullum N. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
17. Frick R.W. //Angiol. — 2000. — Mar; 51 (3). — P. 197-205.
18. Kahn S.R., Ginsberg J.S. //Arch. Intern. Med. — 2004. — Jan 12; 164 (1). — P. 17-26.
19. Robert T. Eberhardt and Joseph D. Raffetto //Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P. 2398-2409.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 714-27-15.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.11.2010 р.



# СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ЯКОСТІ ЗАСОБУ ФРІГОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

Є.В.Бондарев, С.Ю.Штриголь

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації  
Національного фармацевтичного університету

*Ключові слова:* глюкозаміни; протизапальні засоби; загальні анестетики; холод; загальна дія

*Статтю присвячено скринінговому дослідженню глюкозаміну гідрохлориду в якості засобу фрігопротекторної дії. Експериментальні дослідження проведено на білих мишах. Фрігопротекторну дію глюкозаміну гідрохлориду вивчали на моделі гострого загального охолодження. Досліджувану сполуку вводили у дозах 15-50 мг/кг у вигляді розчину внутрішньоочеревинно. Референс-препаратами за фрігопротекторною дією обрано ацетилсаліцилову кислоту у дозі 250 мг/кг та бемітил у дозі 50 мг/кг. Виявлено, що глюкозамін на моделі гострого загального охолодження має виражену фрігопротекторну дію, що виявляється у подовженні життя піддослідних тварин. Отримані результати дозволяють вважати, що подальше застосування глюкозаміну гідрохлориду в клінічних умовах здатне значно покращити ефективність лікування холодової травми.*

Незважаючи на велику кількість досліджень, профілактика та лікування холодової травми дотепер залишаються досить складним завданням [13-16]. Причина полягає в тому, що використання сучасних терапевтичних заходів ґрунтується більшою мірою на емпіричному підході, недостатньо враховуються причинно-наслідкові зв'язки у розвитку відповідної реакції на вплив холоду [1, 10, 17-19]. Тому пошук засобів фрігопротекторної дії є актуальним завданням.

Мета даної роботи полягає в пошуку нових лікарських засобів фрігопротекторної дії, ефективних для профілактики та лікування гострої холодової травми — загального охолодження організму.

Дані літератури свідчать, що в якості патогенетичної фармако-терапії відморожень можуть застосовуватися нестероїдні проти-

запальні засоби (НПЗЗ), причому їх фрігопротекторний ефект значною мірою залежить від здатності пригнічувати синтез простагландинів. Пропонуються, зокрема, ацетилсаліцилова кислота (АСК) та мефенамова кислота [9], мел-оксикам [11], тобто захисний ефект не залежить від вибірко-вості впливу НПЗЗ на ізоформи ЦОГ.

Проте загальновідомі небезпечні побічні ефекти НПЗЗ — гастротоксичність, несприятливий вплив на печінку, нирки, систему гемостазу та ін. [3].

Тому доцільно з'ясувати наявність фрігопротекторних властивостей у протизапальних засобів із нетрадиційним механізмом дії. В цьому аспекті привертає увагу глюкозамін, який являє собою один з аміноцукрів, широко розповсюджених у природі. Глюкозамін відновлює структуру хря-

щової та сполучної тканини, виявляє виражену протизапальну та знеболювальну дію, стимулює біосинтез аміногліканів [7, 8].

## Матеріали та методи

Скринінгові дослідження фрігопротекторної дії субстанції глюкозаміну гідрохлориду проводили на білих мишах на моделі гострого охолодження у співставленні з препаратами порівняння (АСК і бемітилом). Актопротектор бемітил обрано у якості другого препарату порівняння з іншим механізмом дії на підставі даних про його ефективність при холодовій травмі [10].

Для визначення фрігопротекторної активності використано режим профілактичного введення глюкозаміну гідрохлориду. Препарат у дозах 15-50 мг/кг у вигляді розчину вводили внутрішньоочеревинно за 30 хв до початку холодового впливу. АСК вводили також внутрішньоочеревинно в дозі 250 мг/кг. В такій дозі АСК рекомендується в якості фрігопротектора [9]. Бемітил вводили в

Таблиця

**Вплив глюкозаміну гідрохлориду та препаратів порівняння на тривалість життя мишей на моделі гострого загального охолодження, n = 64**

Препарат	n	Тривалість життя мишей, хв	Фрігопротекторна активність, %
Контроль	14	49,8±3,11	—
Глюкозаміну гідрохлорид, 15 мг/кг	5	53,4±1,66	7,2
Глюкозаміну гідрохлорид, 25 мг/кг	16	61,6±4,64*/**	23,7
Глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг	12	63,0±3,64*/**	26,5
Бемітил, 50 мг/кг	10	48,3±2,80	-3,0
Ацетилсаліцилова кислота, 250 мг/кг	7	46,6±9,42	-6,4

Примітка. Статистично значущі відмінності (p<0,05): \* — відносно групи контролю; \*\* — відносно групи бемітилу.

тому ж режимі в дозі 50 мг/кг, яка використовується для вивчення нейро- та психотропних властивостей [6]. Контрольні тварини отримували відповідну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду.

Лабораторних тварин (миші самці масою 16-20 г) розподілили на групи відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози: 1 — контрольна група (холодова травма), n=14; 2 — глюкозаміну гідрохлорид 15 мг/кг + холодова травма, n=5; глюкозаміну гідрохлорид 25 мг/кг + холодова травма, n=16; 3 — глюкозаміну гідрохлорид 50 мг/кг + холодова травма, n=12; 4 — бемітил 50 мг/кг + холодова травма, n=10; 5 — ацетилсаліцилова кислота 250 мг/кг + холодова травма, n=7.

Модель гострого охолодження відтворювали за експериментальною методикою [4]. Для моделювання холодової травми тварин розміщували в індивідуальних пластикових пеналах розміром 8×8×15 см, в які не обмежується доступ по-

вітря. Пенали вміщували до холодильної камери "NORD Inter-300" при -18°C. Реєстрували інтегральний критерій захисної дії — час виживання. Фрігопротекторну активність розраховували як відсоток збільшення тривалості життя відносно контрольної групи.

Статистичну достовірність відмінностей розраховували за t-критерієм Стюдента.

### **Результати та їх обговорення**

Результати дослідження наведені в таблиці.

Аналіз даних таблиці свідчить, що найбільш ефективно збільшував тривалість життя глюкозаміну гідрохлорид у дозах 25 мг/кг і 50 мг/кг. Цей інтегральний показник захисної дії зростав відповідно на 23,7 та 26,5%. Таким чином, у діапазоні доз 25-50 мг/кг фрігопротекторна активність глюкозаміну залишається практично однаковою, а менша доза 15 мг/кг не забезпечує захисний ефект. Доза 50 мг/кг є ефективною щодо протизапальної дії [12]. У клі-

нічній практиці добова доза глюкозаміну складає 0,750-1,5 г [5].

Препарати порівняння бемітил та АСК в досліджених дозах були неефективними. Можливо, ефект був відсутній у зв'язку з жорстким режимом загального охолодження в умовах використаної експериментальної моделі.

За умов одноразового введення показник захисної дії препаратів порівняння бемітилу в дозі 50 мг/кг та АСК у дозі 250 мг/кг знижувався відповідно на 3% та 6,4%, час виживання не мав статистично значущих відмінностей від показника контрольної групи. Час виживання коливався від 15 до 68 хв, тобто був дуже варіабельним. Досліджувана доза АСК 250 мг/кг виявила нейротоксичну дію у вигляді судом у 3 тварин. Варто зазначити, що в дозі 150 мг/кг АСК використовується для моделювання виразки шлунка [2]. Отже, дозу 250 мг/кг, незважаючи на дані [9], слід вважати надмірно високою.

Таким чином, вперше виявлено фрігопротекторну дію глюкозаміну гідрохлориду на моделі гострого загального охолодження в експериментальних тварин (миші). Ця дія, можливо, пов'язана з протизапальною активністю препарату, що потребує подальших досліджень.

Отримані результати дозволяють вважати, що подальше застосування глюкозаміну гідрохлориду в клінічних умовах у хворих із холодовою травмою здатне значно покращити ефективність лікування.

### **ВИСНОВОК**

На моделі гострого загального охолодження глюкозаміну гідрохлорид має виражену фрігопротекторну дію, оскільки значно збільшує тривалість життя піддослідних тварин.

## **ЛІТЕРАТУРА**

1. Агафонова О.В., Лосев А.С., Морозов И.С. // *Експерим. и клин. фармакол.* — 1994. — №5. — С. 57-60.
2. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова.* — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.

3. Дроговоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А., Дроговоз В.В. Побочное действие лекарств: Учебник-справочник. — Х.: СИМ, 2010. — 480 с.
4. Дрозд Ю.В., Бондаренко С.В., Яснецов В.В. и др. //Биол. эксперим. биол. и мед. — 1991. — Т. 111, №4. — С. 383-384.
5. Казимирко В.К., Мальцев В.И. //Здоров'я України. — 2008. — №5/1. — С. 72-73.
6. Квітчатa Г.І. Вестибулопротекторна активність і механізм дії бемітилу і етоксибензолу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05/ Інститут фармакології і токсикології АМН України. — К., 2001. — 23 с.
7. Метод визначення N-ацетилглюкозаміну в біологічному матеріалі / І.А.Зупанець, С.М.Дроговоз, Марван Мансур та ін. Інформ. лист "Фармація". — Х., 1996. — Вип. 3. — 4 с.
8. Модифікація фармакологічних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів аміноцирку глюкозаміном: Метод. рекомендації. / С.Б.Попов, С.К.Шебеко, К.О.Зупанець та ін. — Х.: Вид-во НФаУ, 2007. — 24 с.
9. Назаренко Н.А. Эффективность нестероидных противовоспалительных средств для профилактики и лечения холодовой травмы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 05.26.02, 14.00.25 / Северный гос. мед. университет МЗ РФ. — Архангельск, 2001. — 38 с.
10. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. //ЦЭМПИНФОРМ. — 2001. — №4 (46). — С. 15-16.
11. Профилактическое и лечебное средство при сочетанной алкогольно-холодовой травме //Пат. №2270013 РФ, МПК А 61 К 31/5415 (2006.01), А 61 Р 31/00 (2006.01). Заявл.: 2004.03.10. Опубл.: 2006.02.20. — Бюл. №6. — 7 с.
12. Туляков В.О., Зупанець К.О., Шебеко С.К. //Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2009. — №2 (9). — С. 3-8.
13. Bhaumik G., Srivastava K.K., Selvamurthy W., Purkayastha S.S. //Int. J. Biometeorol. — 1995. — №38 (4). — P. 171-175.
14. Biem J., Koehncke N., Classen D., Dosman J. //CMAJ. — 2003. — №168 (3). — P. 305-311.
15. Britt L.D., Dascombe W.H., Rodriguez A. //Surg. Clin. North. Am. — 1991. — №71. — P. 345-70.
16. Heggors J.P., Robson M.C., Manavalen K. et al. //Ann. Emerg. Med. — 1987. — №16. — P. 1056-62.
17. Mills W.J.Jr. //Alaska Med. — 1993. — №35 (1). — P. 29-40.
18. Murphy J.V., Banwell P.E., Roberts A.H. //J. Trauma. — 2000. — №48 (1). — P. 171-178.
19. Reamy B.V. //J. Am. Board. Fam. Pract. — 1998. — №11. P. 34-40.

Адреса для листування: 61001, м. Харків,  
пл. Повстання, 17. Тел. (57) 733-92-06.  
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів  
фармації Національного фармацевтичного  
університету

Надійшла до редакції 09.06.2010 р.

# ВКЛАД ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ЗАГАЛЬНИЙ ЕФЕКТ ЙОГО КОМБІНАЦІЙ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ОБМІН КОЛАГЕНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН З КОРТИКОСТЕРОЇДНОЮ ДИСТРОФІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

**В.О.Туляков**

ДУ “Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України”

*Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид; парацетамол; колаген; гідроксипролін; дистрофія; біохімія; експеримент*

*Показано, що лікування експериментальних тварин із кортикостероїдною дистрофією сполучної тканини парацетамолом в інтервалі доз 5-20 мг/кг, а також комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у інтервалі співвідношень 8:1-1:1 у дозі 50 мг/кг приводило до позитивного впливу на метаболізм колагену, що свідчить про наявність у парацетамолу, а також у зазначених комбінацій хондропротекторного ефекту. Порівняльний аналіз біохімічних показників метаболізму колагену у білих щурів із кортикостероїдною дистрофією, пролікованих комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду та парацетамолом у інтервалі співвідношень 8:1-1:1 в дозі 50 мг/кг, а також аналогічних тварин, що отримували у якості лікування тільки парацетамол у відповідних дозах, показав, що доповнення глюкозаміну гідрохлоридом схеми лікування тварин, яка включала в себе парацетамол, не призводило до суттєвих змін у перебігу процесів відновлення метаболізму системи “колаген-гідроксипролін” у сполучній тканині, пошкодженій надмірними дозами кортикостероїдних гормонів.*

Остеоартроз — одне із захворювань, що найбільш часто зустрічаються. Ним уражено 20% населення земної кулі, а рентгенологічні ознаки захворювання виявляються, щонайменше, у 50% популяції, старше 65 років. При цьому остеоартроз є однією з найчастіших причин інвалідизації хворих [1].

У зв'язку з істотним старінням населення питання профілактики і лікування цього захворювання набувають особливої актуальності [7].

Однією з головних ланок патогенезу остеоартрозу є дезорганізація мережі колагенових волокон, які забезпечують механічні властивості хрящової тканини. Розвиток остеоартрозу звичайно

супроводжується заміщенням повноцінних молекул колагену патологічно зміненими, непридатними для виконання своєї функції, спостерігається руйнування їх протеолітичними ферментами. Внаслідок цього настає прогресуюче вивільнення із хрящової тканини макромолекул глікозаміногліканів і формування ланок, позбавлених хрящового покриття.

Метою сучасних методів терапії остеоартрозу є зменшення больового синдрому, поліпшення функції уражених суглобів, а також запобігання або уповільнення прогресування захворювання [2]. Нестероїдні протизапальні препарати, які найчастіше використовують для терапії остеоартрозу, нерідко самі пригнічують ме-

таболізм макромолекул матриксу хряща [5].

Основою патогенетичної терапії остеоартрозу є глюкозамін, який стимулює відновлення структури суглобового хряща [8]. Одним із аспектів механізму фармакологічної активності глюкозаміну є пригнічення активності катаболічних ферментів у синовіальній рідині [10].

Препаратом першої лінії терапії остеоартрозу в світі є парацетамол, який показаний пацієнтам з помірно вираженими болями і наявністю ризику розвитку побічних ефектів [11].

## Матеріали та методи

Кортикостероїдну дистрофію у 48 експериментальних білих щурів лінії Вістар 3-місячного віку, самців з масою тіла 180-200 г моделювали за методом R.G.Gray, N.L.Gottlieb [6] з нашими модифікаціями, що полягали в змен-

шенні добової дози гідрокортизону ацетату до 200 мг/кг і збільшенні тривалості введення до 14 діб. Тварини, випадковим чином розділені на 8 груп, після відтворення моделі кортикостероїдної дистрофії одержували відповідно наступне лікування: парацетамол у дозах 5 мг/кг (приблизно складає 1/8 середньої терапевтичної дози із перерахунком на організм щурів), 10 мг/кг (приблизно 1/4 середньої терапевтичної дози), 20 мг/кг (приблизно 1/2 середньої терапевтичної дози), комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом із співвідношенням інгредієнтів 1:1; 2:1; 4:1 та 8:1 у дозі 50 мг/кг. Контрольна група замість лікування одержувала 0,5 мл фізіологічного розчину. Субстанції і комбінації вводили внутрішньощлунково один раз на добу у водному розчині чи суспензії без стабілізатора протягом 21 доби. Паралельно у якості інтактного контролю досліджували групу з 6-ти тварин без моделювання кортикостероїдної дистрофії. Після закінчення експерименту всіх дослідних тварин забивали декапітацією під ефірним наркозом. При забої проводили забір крові і хрящового покриття кульшових, плечових і колінних суглобів.

Ефективність досліджуваних композицій вивчали з використанням комплексу біохімічних методів, що характеризують метаболізм колагену через визначення його метаболіту — гідроксипроліну, амінокислоти, саме з якої на 80-90% побудовані молекули колагену.

Вміст у суглобовому хрящі сумарного оксипроліну вивчали за Н.Stegemann, R.Stalder [9].

Фракційний склад оксипроліну сироватки крові визначали за методом Л.І.Слущького з нашими модифікаціями [4].

Результати біохімічних досліджень були статистично оброблені за допомогою пакету програм Microsoft Excel із використанням t-критерію Стюдента з визначенням середніх арифметичних, стандартного відхилення і вірогідності ряду. Після цього ре-

зультати рядів експериментальних груп порівнювали з даними контрольної групи, а також між собою. Статистично достовірним вважали розходження при  $P < 0,05$  і менше [3].

### Результати та їх обговорення

Для визначення вкладу глюкозаміну гідрохлориду до загального ефекту комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом біохімічні показники експериментальних тварин з кортикостероїдною дистрофією, що отримували у якості лікування комбінацію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 8:1, в якій при дозі 50 мг/кг були присутні 44,5 мг/кг глюкозаміну, а також 5,5 мг/кг парацетамолу, порівнювали з показниками щурів, які були проліковані парацетамолом у дозі 5 мг/кг. Відповідно вплив комбінації із співвідношенням 4:1, що складається з 40 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду і 10 мг/кг парацетамолу порівнювали з впливом 10 мг/кг парацетамолу, вплив комбінації 2:1 (33 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду + 16 мг/кг парацетамолу), а також ефект комбінації із співвідношенням компонентів 1:1 (25 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду + 25 мг/кг парацетамолу) порівнювали з впливом парацетамолу у найбільш близькій співставимій дозі 20 мг/кг.

У цілому після лікування експериментальних тварин як комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом, так і парацетамолом без глюкозаміну гідрохлориду спостерігалось переважання анаболічних процесів над катаболічними в системі “колаген-гідроксипролін”, що свідчить про наявність хондропротекторного ефекту у цих сполук і комбінацій.

При порівнянні показників тварин, пролікованих тільки парацетамолом у дозі 5 мг/кг, з параметрами щурів, які отримували комбінацію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 8:1 у дозі 50 мг/кг, відзначено, що при додаванні до схе-

ми лікування парацетамолом глюкозаміну гідрохлориду стан метаболізму колагену парадоксальним чином змінювався у бік переважання катаболічних процесів над анаболічними. Це виражалось у вищому на 15,90% вмісті фракції вільного гідроксипроліну ( $5,11 \pm 0,17$  мг/л проти  $4,41 \pm 0,15$  мг/л) і на 33,80% нижчому вмісті фракції білково-зв'язаного гідроксипроліну ( $3,39 \pm 0,13$  мг/л проти  $5,12 \pm 0,13$  мг/л) в сироватці крові щурів, пролікованих комбінацією препаратів (таблиця). У той же час у суглобовому хрящі за наявності глюкозаміну гідрохлориду в схемі лікування спостерігався вміст гідроксипроліну, нижчий на 21,00% ( $3,27 \pm 0,08$  г/100 г проти  $4,12 \pm 0,10$  г/100 г) (таблиця).

При цьому відношення вмісту гідроксипроліну в суглобовому хрящі і в сироватці крові у тварин, які одержували комбінацію парацетамолу з глюкозаміну гідрохлоридом, було менше на 18,60% у порівнянні з таким у щурів, пролікованих тільки парацетамолом у співставимій дозі ( $0,259 \pm 0,014$  проти  $0,301 \pm 0,010$ ). Менше на 42,90% було і відношення вмісту білково-зв'язаної фракції гідроксипроліну до вмісту фракції вільного метаболіту в сироватці крові ( $0,664 \pm 0,031$  проти  $1,162 \pm 0,050$ ) (таблиця).

Зіставлення біохімічних параметрів обміну колагену у тварин, які одержували у якості лікування парацетамол у дозі 10 мг/кг і комбінацію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом із співвідношенням компонентів 4:1 в дозі 50 мг/кг, показало, що включення в схему лікування глюкозаміну гідрохлориду призводило до сприятливішого, ніж у попередньої пари порівняння ефекту на метаболізм колагену. Під впливом доданого глюкозаміну гідрохлориду відзначене збільшення сумарного вмісту гідроксипроліну в сироватці крові на 13,70% ( $14,82 \pm 0,39$  мг/л проти  $13,04 \pm 0,33$  мг/л) (таблиця). Оскільки разом з цим зафіксовано на 13,10% менший вміст гідроксипроліну в хрящовій тканині піддослідних щурів, пролікованих із застосуванням глю-

Таблиця

**Різниця у % та її достовірність (р) фракційного складу, сумарного вмісту гідроксипроліну у сироватці крові, вмісту гідроксипроліну у хрящі суглобів та розрахункових показників у експериментальних тварин із кортикостероїдною дистрофією, пролікованих досліджуваними комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом, по відношенню до такого у тварин, пролікованих парацетамолом у співставимих дозах, n=24**

Умови дослідів 1, n=6	Умови дослідів 2, n=6	У сироватці крові				У суглобовому хрящі сумарний	Відношення вмісту сумарного гідроксипроліну в суглобовому хрящі до вмісту в сироватці крові	Відношення вмісту білково-зв'язаного гідроксипроліну до вмісту вільного гідроксипроліну у сироватці крові
		вільний	пептидно-зв'язаний	білково-зв'язаний	сумарний			
Парацетамол, 5 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 8:1, 50 мг/кг	+15,90% p<0,05	-1,00% p>0,05	-33,80% p<0,001	-7,80% p>0,05	-21,00% p<0,001	-13,10% p<0,05	-42,90% p<0,001
Парацетамол, 10 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 4:1, 50 мг/кг	+6,60% p>0,05	+2,90% p>0,05	-11,60% p>0,05	+13,70% p<0,05	-13,10% p<0,05	-36,60% p<0,001	-6,20% p>0,01
Парацетамол, 20 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 2:1, 50 мг/кг	-0,40% p>0,05	-2,40% p>0,05	+4,20% p>0,05	+0,20% p>0,05	+0,30% p>0,05	+0,40% p>0,05	+4,20% p>0,05
Парацетамол, 20 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 1:1, 50 мг/кг	-1,00% p>0,05	-4,20% p>0,05	+2,30% p>0,05	-1,20% p>0,05	+4,50% p>0,05	-5,90% p>0,05	+16,10% p<0,05

козаміну гідрохлориду, ніж такий у тварин, які одержували тільки парацетамол без глюкозаміну гідрохлориду ( $3,53 \pm 0,13$  г/100 г проти  $4,06 \pm 0,10$  г/100 г) (таблиця), можна вважати, що за таких умов додавання глюкозаміну гідрохлориду привело до активізації біосинтезу колагену, але не вплинуло на швидкість відновлення структури мережі колагенових волокон у дистрофічному суглобовому хрящі експериментальних тварин.

Відношення вмісту гідроксипроліну в суглобовому хрящі і в сироватці крові при додаванні глюкозаміну гідрохлориду до схеми лікування парацетамолом знижувалося в цій парі порівняння на 36,60% ( $0,198 \pm 0,012$  проти  $0,312 \pm 0,014$ ).

Порівняння третьої пари: комбінація глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом із співвідношенням компонентів 2:1 в дозі 50 мг/кг, в якій на глюкозаміну гідрохлорид припадало 34 мг/кг, на парацетамол — 16 мг/кг; з парацетамолом, використаним у

дозі 20 мг/кг, показало, що параметри метаболізму колагену від введення до схеми лікування глюкозаміну гідрохлориду не зазнали помітних змін. Про це свідчить відсутність відмінностей у загальному вмісті гідроксипроліну, а також його фракційного складу в сироватці крові і в суглобовому хрящі тварин обох даних порівнюваних груп.

У четвертій парі порівняння, в якій зіставлялися біохімічні показники метаболізму колагену у тварин, що отримували в якості лікування парацетамол у дозі 20 мг/кг, і групи щурів, пролікованих комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом із співвідношенням компонентів 1:1 у дозі 50 мг/кг, також був зафіксований мінімальний вплив глюкозаміну гідрохлориду на процеси відновлення системи “колаген-гідроксипролін” з відсутністю достовірних відмінностей у груп тварин, пролікованих парацетамолом у присутності глюкозаміну і без нього. У результаті введення в

схему лікування парацетамолом глюкозаміну гідрохлориду в цій парі порівняння відзначене підвищення на 16,10% відношення вмісту в сироватці крові білково-зв'язаної фракції гідроксипроліну до вмісту фракції вільного метаболіту ( $0,737 \pm 0,035$  проти  $0,652 \pm 0,031$ ) (див. табл.), що свідчить про активацію анаболічних і пасивування катаболічних процесів цією комбінацією препаратів.

#### ВИСНОВКИ

1. Лікування експериментальних тварин із кортикостероїдною дистрофією сполучної тканини парацетамолом в інтервалі доз 5-20 мг/кг, а також комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у інтервалі співвідношень 8:1-1:1 у дозі 50 мг/кг приводило до позитивного впливу на метаболізм колагену, що свідчить про наявність у парацетамолу, а також у зазначених комбінаціях хондропротекторного ефекту.

2. Порівняльний аналіз біохімічних показників метаболізму ко-



лагену у білих щурів із кортикостероїдною дистрофією у тварин, пролікованих комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду та парацетамолу у інтервалі співвідношень 8:1-1:1 у дозі 50 мг/кг, а також

аналогічних тварин, які отримували в якості лікування тільки парацетамол у відповідних дозах, показав, що доповнення схеми лікування тварин, яка включала в себе парацетамол, глюкозаміну

гідрохлоридом не призводило до суттєвих змін у перебігу процесів відновлення метаболізму колагену у сполучній тканині, пошкоджений надмірними дозами кортикостероїдних гормонів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. //Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №6. — С. 450-453.
2. Корж Н.А., Хвисьюк А.Н., Дедух Н.В. и др. Остеоартроз. Консервативная терапия / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
3. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабиц П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
4. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. — Л.: Медицина, 1969. — 375 с.
5. Bjordal J.M., Ljunggren A.E., Klovning A., Slinrdal L. // Br. Med. J. — 2004. — Vol. 329. — P. 1317-1322.
6. Gray R.G., Gottlieb N.L. //Clin. Orthop. Rel. Res. — 1983. — №177. — P. 235-263.
7. Michel B.A., Stucki G., Frey D. //Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 779-786.
8. Palmer T., Toombs J.D. //J. Am. Board. Fam. Pract. — 2004. — Vol. 17. — P. 832- 842.
9. Stegemann H., Stalder R. //Clin. Chim.Acta. — 1967. — №2. — P. 267-273.
10. Tiraloche G., Girard C., Chouinard L. et al. //Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 1118-1128.
11. Zhang W. //Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64. — P. 669-681.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 80. Тел. (57) 704-14-72.  
ДУ "Інститут патології хребта та суглобів  
ім. проф. М.І.Ситенка АМН України"

Надійшла до редакції 22.01.2010 р.

## ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНАЛГЕТИЧНОЇ ДІЇ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ

Л.В.Яковлева, Н.С.Чорна, Т.К.Юдкевич

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова:* густий екстракт з листя берези бородавчастої; антиальтеративна дія; антиексудативна дія; антипроліферативна дія; аналгетична дія

*На моделях оцтовокислих виразок на шкірі щурів, карагенінового і зимозанового набряку стопи у щурів і ватної гранульоми вивчали протизапальну активність, а на моделі оцтовокислих "корчів" у мишей вивчали аналгетичну активність густого екстракту з листя берези бородавчастої (ГЕЛББ) в дозі 7 мг/кг у порівнянні з препаратом "Канефрон®Н" у дозі 20 мг/кг і класичними протизапальними препаратами, таблетками "Ортофен-Здоров'я" в дозі 8 мг/кг і капсулами "Федин-20" (діюча речовина — піроксикам) у дозі 20 мг/кг. Відзначено протизапальну активність дослідного екстракту у фазах альтерації та ексудації і відсутність ефекту у фазі проліферації. Дослідження впливу ГЕЛББ на ексудативну фазу на моделі карагенінового набряку стопи у щурів опосередковано вказує на пригнічення вивільнення кінінів, а на моделі зимозанового набряку — на помірне пригнічення вивільнення лейкотриєнів. Густий екстракт з листя берези бородавчастої за протизапальною дією перевершує драже "Канефрон®Н" і поступається еталонним препаратам. Вивчення аналгетичної дії вказує, що ГЕЛББ на рівні з драже "Канефрон®Н" чинить досить високий знеболюючий ефект, але поступається таблеткам "Ортофен-Здоров'я".*

Зростання у світі захворюваності на цукровий діабет призводить до зростання кількості осіб з хронічним захворюванням нирок [4, 6]. Велика кількість досліджень у розкритті патогенезу розвитку ниркових захворювань визначила запальний процес як один з ланцюгів захворювання [7, 9, 11, 12].

Активну участь у запальних процесах нирки відіграють ейкозаноїди простагландини, але поряд з цим як регулятори фізіологічних процесів в організмі вони впливають на кровотік, регулюючи кровопостачання паренхіми нирок і процес сечовиділення. Пригнічення простагландинів може призводити до різноманітних порушень функцій нирок, що можна спостерігати в експерименті на здорових щурах, коли препарати групи НПЗЗ суттєво впливають на швидкість клубочкової фільтрації, виведення креатиніну з сечею і вміст білка в сечі [1, 2, 5].

Для фармакологічної корекції ХЗН необхідно використовувати лікарські препарати, які зможуть зменшувати запальний процес у нирках, і в той же час утримувати необхідний фізіологічний баланс медіаторів запалення для реалізації їх фізіологічних функцій. На таку роль підходять рослинні лікарські засоби на основі флавоноїдів, які чинять протизапальний, антиоксидантний та капіляророзміцнюючий ефекти та позитивно впливають на функцію нирок [10]. У НФаУ розроблений густий екстракт з листя берези бородавчастої (ГЕЛББ) на основі флавоноїдів. Передбачається, що з нього будуть створені лікарські форми для лікування захворювань нирок, зокрема діабетичної нефропатії.

Мета даного дослідження — вивчення протизапальної та аналгетичної дії ГЕЛББ в порівнянні з рослинним препаратом "Кане-

фрон®Н", який чинить протизапальну дію та призначений для лікування нирок і сечовидільних шляхів, і препаратами групи НПЗЗ таблетками "Ортофен-Здоров'я" і капсулами "Федин-20".

### Матеріали та методи

ГЕЛББ с. 200109 вивчали в порівнянні з драже "Канефрон®Н" виробництва "Біонорика АГ" (Німеччина) с. 0000023045. Додатково в деяких експериментах обирали другий препарат порівняння, який чинить виразну активність на даній моделі. Так, при вивченні антиексудативних властивостей на моделі карагенінового набряку стопи і при вивченні аналгетичної активності використовували таблетки "Ортофен-Здоров'я" виробництва ТОВ "ФК "Здоров'я" (Україна) с. 901008 (діюча речовина — диклофенак); при вивченні антипроліферативної активності препаратом порівняння обирали капсули "Федин-20" виробництва "Сінмедик лабораторізі" (Індія), с. BNOFD906 (діюча речовина — піроксикам).

Таблиця

**Антиальтеративна активність густого екстракту з листя берези бородавчастої  
і препарату порівняння (n=27)**

День досліджу	Позитивний контроль			Екстракт з листя берези, 7 мг/кг			Драже “Канефрон®Н”, 20 мг/кг		
	S, мм <sup>2</sup> ( $\bar{X} \pm S\bar{X}$ )	V, %	рубець	S, мм <sup>2</sup> ( $\bar{X} \pm S\bar{X}$ )	V, %	рубець	S, мм <sup>2</sup> ( $\bar{X} \pm S\bar{X}$ )	V, %	рубець
4-й	343,4±53,1	-	-	327,4±33,5	-	-	289,4±42,6	-	-
5-й	308,9±37,9	10,0	-	324,4±30,0	0,9	-	304,9±39,6	-	-
7-й	276,6±49,1	19,5	-	239,9±32,6	26,7	-	241,0±47,7	21,0	-
8-й	214,8±46,6	37,4	-	150,2±21,0*	54,1	-	219,0±54,9	28,2	-
9-й	176,8±46,8*	48,5	-	120,8±18,5*	63,1	-	196,1±54,4	35,7	-
11-й	141,6±44,7*	58,8	-	84,9±14,3*	74,1	-	127,1±50,4*	58,3	-
13-й	103,7±34,5*	69,8	-	77,6±19,9*	76,3	-	136,4±61,4*	55,3	-
15-й	71,1±27,2*	79,3	-	60,3±17,6*	81,6	1	96,4±48,4*	68,4	-
17-й	53,9±24,4*	84,3	-	40,2±15,5*	87,7	-	58,5±31,7*	80,8	-
19-й	43,6±22,0*	87,3	1	36,4±14,8*	88,9	1	31,4±15,6*	89,1	-
21-й	26,0±14,0*	92,4	1	22,7±11,9*	93,1	3	24,5±13,0*	91,5	1
% загибелі тварин	0		0		11,1				

Примітка. \* — відхилення вірогідне по відношенню до площ ран на початку експерименту,  $p < 0,05$ .

Всього в даних дослідженнях використано 32 білі безпородні миші самці і 123 білих безпородних щурів самців. У кожній серії експериментів тварини були розділені на 3 або 4 групи. Перша група — позитивний контроль (ПК); друга група — тварини, яким внутрішньошлунково вводили ГЕЛББ у дозі 7 мг/кг; третя група — тварини, яким внутрішньошлунково вводили драже “Канефрон®Н” у дозі 20 мг/кг, якщо була четверта група, то до неї входили тварини, яким внутрішньошлунково вводили еталонні препарати.

Антиальтеративну активність вивчали на 27 щурах-самцях масою 200-240 г. Щури були розділені на 3 групи по 9 тварин у кожній. Рани відтворювали введенням оцту і декстрану загальноприйнятим методом. Дослідні речовини вводили внутрішньошлунково щоденно протягом всього часу експерименту.

Антиексудативну активність на моделі карагенового набряку стопи щурів вивчали на 32-х щурах по 8 тварин у кожній групі. Таблетки “Ортофен-Здоров’я” вводили в дозі 8 мг/кг. Антиексудативну активність на моделі зимо-

занового набряку стопи щурів вивчали на 24-х щурах по 8 тварин у групі. Дослідні речовини вводили тваринам внутрішньошлунково, одноразово за 1 годину до введення суспензії карагеніну чи зимозану.

Вивчення антипроліферативної активності відбувалося на моделі ватної гранульоми, яка є загальноприйнятою моделлю. Експеримент проводили на 40 щурах по 10 тварин у групі. Дослідні речовини вводили внутрішньошлунково щоденно. Капсули “Федин-20” вводили в дозі 20 мг/кг.

Аналгетичну активність вивчали внутрішньоочеревинним введенням 0,67% розчину оцтової кислоти. В експерименті використали 32 миші, яким за годину до введення розчину оцтової кислоти внутрішньошлунково ввели дослідні речовини. Таблетки “Ортофен-Здоров’я” вводили мишам у дозі 8 мг/кг. За тваринами спостерігали протягом 20 хвилин і підраховували кількість “корчів”. Аналгетичну активність оцінювали за здатністю речовини зменшувати кількість “корчів” у дослідній групі тварин у порівнянні з групою позитивного контролю.

Статистичну обробку результатів проводили методами дис-

персійного аналізу за допомогою програми “Statistica, v.6,0”

### Результати та їх обговорення

Вивчення антипроліферативної активності на моделі ватної гранульоми вказує на її відсутність у ГЕЛББ і драже “Канефрон®Н” на відміну від препарату групи НПЗЗ капсул “Федин-20”, активність якого близько 28% (рис. 1).

Оцтовокислі виразки на шкірі щурів у більшості груп тварин досягли максимальної площі на 4-ту добу після введення оцтової кислоти та декстрану (табл.). Від п'ятої доби почалося загоєння ран. Вірогідне зменшення площі ран у тварин відбулося на 8-му добу під впливом ГЕЛББ. У групі тварин ПК вірогідне зменшення площі ран відбулося на 9-ту добу. Під впливом драже “Канефрон®Н” вірогідне загоєння відзначено тільки на 11-ту добу експерименту. Найвищий рівень швидкості загоєння ран чинить ГЕЛББ в інтервалі з 7-ої по 11-ту добу. В кінці експерименту швидкість загоєння ран у групах тварин позитивного контролю, ГЕЛББ і драже “Канефрон®Н” майже зрівнюється. Під впливом ГЕЛББ повне

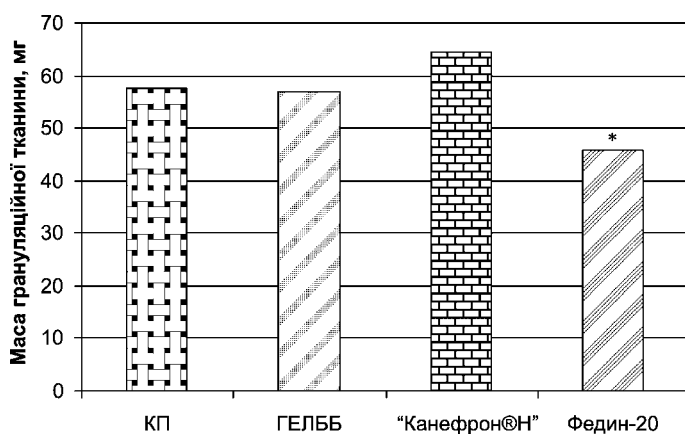


Рис. 1. Дослідження антипроліферативної активності ГЕЛББ і препаратів порівняння на моделі ватної гранульоми, (n=10)

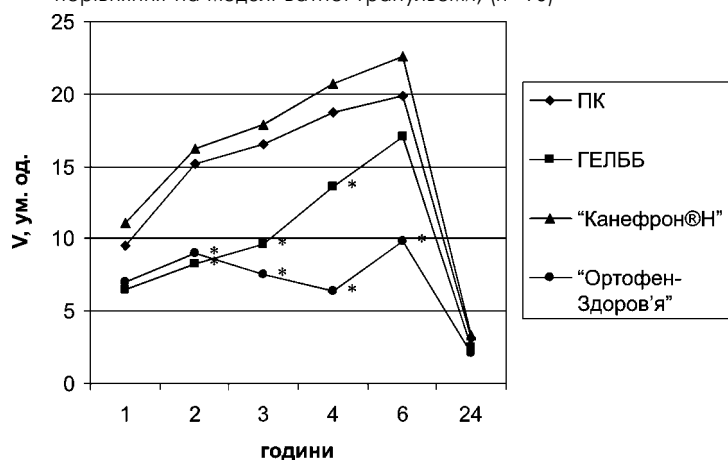


Рис. 2. Динаміка антиексудативної активності ГЕЛББ і препаратів порівняння на моделі карагенінового набряку у щурів, (n=32)

загоєння у першій тварини спостерігали на 15 добу від початку експерименту. Загибель тварин протягом експерименту не спостерігали. В позитивному контролі повне загоєння в одній тварини відбулося на 19-ту добу. Тварини даної групи залишилися живими.

Під впливом драже "Канефрон®Н" повне загоєння у першій тварини відбулося на 21 добу, при цьому 1 тварина в групі загинула. Відомо, що препарати групи НПЗЗ, пригнічуючи проліферацію сполучної тканини, уповільнюють загоєння ран, тобто сприяють альтерації.

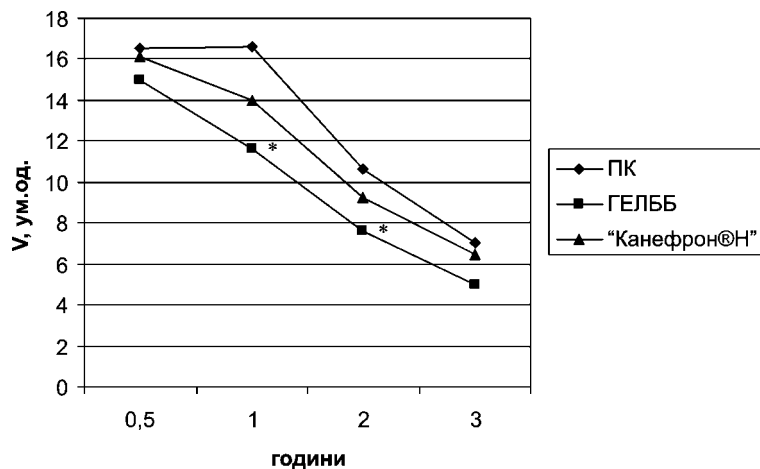


Рис. 3. Динаміка антиексудативної активності ГЕЛББ і препарату порівняння на моделі зимозанового набряку у щурів, (n=24)

При вивченні антиексудативної активності ГЕЛББ на моделі карагенінового набряку стопи у щурів спостерігали значне збільшення об'єму стопи щурів групи ПК (рис. 2). Під впливом ГЕЛББ об'єм стопи щурів вірогідно зменшується щодо групи ПК на другу, третю і четверту години. Максимальна антиексудативна активність під впливом ГЕЛББ спостерігається на другу годину — 45,5% під час максимального вивільнення в тканинах кінинів [5]. Під впливом таблеток "Ортофен-Здоров'я" вірогідне зменшення об'єму стопи відзначено з 2 по 6 годину, при цьому максимальний відсоток зменшення об'єму стопи 66% спостерігали на 4 годину експерименту під час активного вивільнення в тканинах продукту циклооксигенази — простагландинів.

Цікаво було вивчити вплив ГЕЛББ на лейкотрієни, продукти ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти. Відомо, що максимальне вивільнення лейкотрієнів відбувається в перші 30 хвилин та протягом 1 години після моделювання зимозанового набряку стопи у щурів. Густий екстракт з листя берези бородавчастої вірогідно зменшує об'єм стопи щурів через одну і дві години після введення флогогену, що може свідчити про помірний вплив ГЕЛББ на вивільнення лейкотрієнів, яке забезпечується поліфенолами екстракту (рис. 3). Драже "Канефрон®Н" не впливало на ексудативні процеси в стопі щурів на моделях карагенінового і зимозанового набряку стопи у щурів.

Важливою складовою в лікуванні захворювань нирок є анагетична дія. Відомо, що протизапальні засоби впливають на периферичний компонент анагетичного ефекту, зменшуючи вивільнення медіаторів болю — кінинів, біогенних амінів, простагландинів та лейкотрієнів. Вивчення анагетичної активності на моделі оцтовокислих корчів вказує на суттєвий анагетичний ефект ГЕЛББ і драже "Канефрон®Н" на рівні більше 40%, але вказані

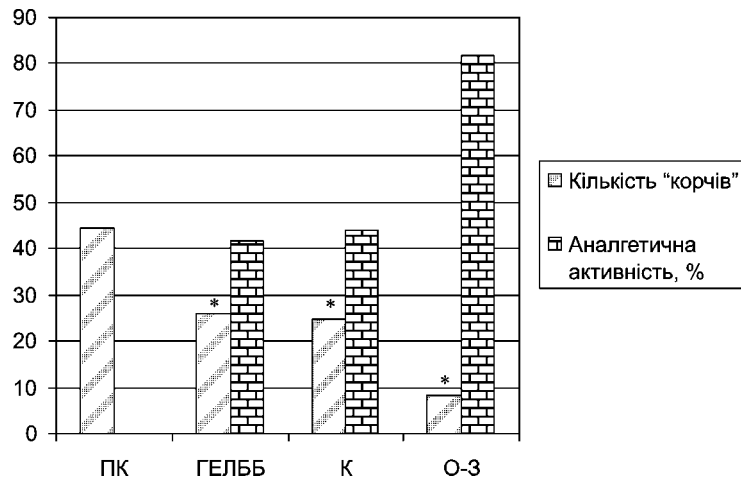


Рис. 4. Вивчення аналгетичної активності ГЕЛББ і препаратів порівняння "Канефрон<sup>®</sup>Н" і "Ортофен-Здоров'я" на моделі оцтовокислих "корчів" у мишей, (n=8)

речовини в два рази поступають за аналгетичною активністю препарату групи НПЗЗ таблеткам "Ортофен-Здоров'я" (рис. 4).

У вищеописаних експериментах драже "Канефрон<sup>®</sup>Н" не чинить протизапальної дії, але діє як аналгетик. Можливо, драже "Ка-

нефрон<sup>®</sup>Н" впливає на інші ланки запального процесу в організмі, які не вивчалися на даних моделях.

#### ВИСНОВКИ

1. Густий екстракт з листя берези бородавчастої чинить високу протизапальну дію у фазі альтерації та ексудації і не впливає на фазу проліферації.

2. На моделі ексудації, викликаній карагеніном, ГЕЛББ зменшує набряк стопи шурів з 2-ої до 4-ої години досліджень, ймовірно, впливаючи на вивільнення кінінів, а на моделі ексудації, викликаній зимозаном, помірно пригнічує вивільнення лейкотриєнів.

3. Густий екстракт з листя берези бородавчастої чинить аналгетичну дію, але за інтенсивністю вдвічі поступається таблеткам "Ортофен-Здоров'я".

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Барінов Э.Ф., Сулаева О.Н., Лам М.М. // *Нефрол.* — 2006. — Т. 10, №3. — С. 14-22.
2. Волощук Н.І. // *Ліки України.* — 2009. — №3. — С. 88-90.
3. Дроговоз С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А. та ін. // *У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова.* — К.: Авіценна, 2001. — С. 292-306.
4. Клименко М.О., Атаман Ю.О. // *Експеримент. і клін. мед.* — 2007. — №4. — С. 4-12.
5. Орлова Е.А. // *Укр. журн. клін. та лаб. мед.* — 2007. — Т. 2, №4. — С. 77-84.
6. Топчий И.И. // *Укр. терапевт. журн.* — 2009. — №2. — С. 26-33.
7. Тугушева Ф.А., Зубина И.М. // *Нефрол.* — 2009. — Т. 13, №3. — С. 42-48.
8. Campean V., Theilig F., Paliege A. et al. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2003. — Vol. 285. — P. 19-32.
9. Galle J., Seibold S. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — Vol. 18. — P. 1452-1455.
10. Garcia-Saura M.F., Galisteo M., Villar I.C. et al. // *Mol. and Cell. Biochem.* — 2005. — Vol. 270 (1-2). — P. 147-155.
11. Keller C., Katz R., Sarnak M. et al. // *Nephrol. Dial Transplant.* — 2010. — Vol. 25. — P. 119-124.
12. Shankland S., Wolf G. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2000. — Vol. 278. — P. 515-529.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, ул. Мельникова, 12. Тел. (57) 714-27-15.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.11.2010 р.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК “КОМБІТУСИН” ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ПУЛЬМОНОЛОГІЇ

*В.Д.Лук'янчук, Д.С.Кравець, І.І.Басакіна\*, Д.І.Дмитрієвський\**

Луганський державний медичний університет  
Національний фармацевтичний університет\*

*Ключові слова: гостра токсичність; бронхолегеневі захворювання; шипучі таблетки*

*Наведено результати комплексного токсикометричного вивчення нового лікарського засобу “Комбітусин” на основі салбутамолу сульфату, амброксолу гідрохлориду, ацетилцистеїну, олії анісової та кислоти аскорбінової у формі шипучих таблеток. Отримані дані свідчать, що при введенні досліджуваного препарату в дозах 2000 мг/кг, 5000 мг/кг та 10000 мг/кг загибель тварин не спостерігалась. Результати моніторингу клінічних проявів вказують на те, що після введення препарату у наведених вище дозах будь-яких порушень з боку центральної та вегетативної нервової системи, а також симптомів, які характеризують серцево-легеневу недостатність, не було виявлено. Встановлено, що досліджуваний препарат за класифікацією Сидорова К.К. належить до V класу токсичності “Практично нетоксичні речовини” ( $LD_{50} > 10000$  мг/кг), що вказує на його практично повну безпечність в умовах короткочасної дії на організм тварин і підтверджує та обґрунтовує доцільність і перспективність подальших досліджень з метою створення лікарського препарату для застосування у терапії бронхолегеневих захворювань.*

В останні роки в Україні та світі різко збільшилась кількість гострих і хронічних запальних захворювань органів дихання як серед дорослого працездатного населення, так і у структурі захворюваності дітей, що, перш за все, обумовлено погіршенням екологічної ситуації та пригніченням імунної системи. Це питання набуває особливого значення, враховуючи високий ризик небезпечних ускладнень на фоні даної патології, і вимагає підвищення ефективності терапії та пошуку нових якісних і безпечних ліків [1, 8, 10, 11].

У площині окресленої проблеми особливий інтерес представляють шипучі таблетки як раціональна лікарська форма, що поряд з прийнятними споживачькими властивостями забезпечує підвищення біологічної доступності лікарського засобу [1].

У результаті проведених раніше досліджень встановлений оптимальний склад та розроблена технологія шипучих таблеток “Комбітусин” на основі салбутамолу сульфату — 0,002 г, амброксолу гідрохлориду — 0,015 г, ацетилцистеїну — 0,1 г, олії анісової — 0,05 г і кислоти аскорбінової — 0,025 г [1].

Відповідно до сучасних вимог ДФЦ України [3] при впровадженні у клінічну практику як оригінальних, так і генеричних лікарських засобів у рамках доклінічних досліджень обов'язковим є визначення параметрів їх гострої токсичності. На підставі цих даних можна передбачити потенційну та реальну небезпечність досліджуваного препарату для організму в умовах однократного введення і значною мірою гарантувати безпечність наступних клінічних

досліджень і масового медичного застосування. Крім цього, отримані результати дозволяють оцінити клас токсичності досліджуваного лікарського засобу [3, 4, 6, 9].

Метою нашої роботи було вивчення параметрів гострої токсичності нового лікарського препарату пульмонологічного призначення “Комбітусин”.

### Матеріали та методи

Експериментальне дослідження гострої токсичності шипучих таблеток “Комбітусин” проводилось у повній відповідності з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України [3].

Дослідження були виконані на 24 статевозрілих білих безпородних щурах обох статей масою 200-220 г з дотриманням правил роботи з лабораторними тваринами відповідно до існуючих вимог “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей” [5]. До експерименту відбирались тварини після проходження карантину

**В.Д.Лук'янчук** — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології Луганського державного медичного університету

**І.І.Басакіна** — аспірант кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

**Порівняльна оцінка клінічних проявів при дослідженні гострої токсичності шипучих таблеток “Комбітусин” при внутрішньошлунковому введенні у дозі 10000 мг/кг**

Клінічні спостереження	Ознаки, що спостерігаються	Строки дослідження, діб													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
I. Дихання: затруднення носового дихання, зміна частоти, глибини дихання, зміна кольору шкіри	А. Диспное 1. Черевне дихання 2. Ядуха Б. Апноє В. Ціаноз Г. Тахіпное Д. Виділення з ніздрів	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II. Рухова активність: зміна швидкості та природи рухів	А. Зменшення або збільшення спонтанної рухової активності Б. Сонливість В. Втрата контрлатерального рефлексу Г. Анестезія Д. Катаlepsія Е. Атаксія Ж. Нетипові способи пересування З. Прострація І. Тремор К. Фасцикуляція	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
III. Судоми: спостерігаються спонтанні скорочення м'язів	А. Клонічні судоми Б. Тонічні судоми В. Тоніко-клонічні судоми Г. Асфіксичні судоми Д. Опістотонус	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IV. Офтальмологічні симптоми	А. Лакримация Б. Міоз В. Мідріаз Г. Екзофтальм Д. Птоз Е. Хромодакриорея (червона лакримация) Ж. Релаксация мигальних перетинок З. Затемнення рогівки, запалення райдужної оболонки, кон'юнктивіти	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V. Серцево-судинні симптоми	А. Брадикардія Б. Тахікардія В. Вазодилатація Г. Вазоконстрикція Д. Аритмія	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VI. Салівація	А. Надмірне виділення слини	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VII. Пілоерекція	А. Скорочення м'язів волосяних фолікулів з підняттям шерсті	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VIII. Аналгезія	А. Збільшення порогу чутливості на індукований біль	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IX. Тонус м'язів	А. Гіпотонус Б. Гіпертонус	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X. Показники стану ШКТ	А. Кал: твердий і сухий Б. Кал водянистий, зневоднення	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
XI. Блювання	А. Блювання та потяги до блювання	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XII. Діурез	А. Сеча червона Б. Спонтанне сечовиділення	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XIII. Стан шкіри	А. Набряк Б. Еритема	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка. “-” — відсутність симптому; “+” — наявність симптому.

протягом 14 днів, які знаходились на стандартній дієті в умовах віварію Луганського державного медичного університету і отримували гранульований корм за встановленими нормами з вільним доступом до води.

Тварини були поділені на 4 групи (по 6 щурів у кожній): першу

склали інтактні щури; тваринам другої, третьої та четвертої груп (дослідних) внутрішньошлунково вводили досліджуваний препарат у дозах 2000 мг/кг, 5000 мг/кг і 10000 мг/кг відповідно. Спостереження за тваринами в плані реєстрації можливих симптомів інтоксикації в динаміці проводи-

ли безперервно протягом 24 годин з моменту першого введення досліджуваного препарату, а потім протягом 13 днів 1 раз на добу.

Отримані результати обробляли загальноприйнятими методами з використанням програми Statgraf, оцінюючи вірогідність на рівні значимості не менше 95% ( $P < 0,05$ )



Таблиця 2

**Порівняльна оцінка динаміки маси тіла тварин  
в умовах перорального введення препарату  
“Комбітусин” у дозі 10000 мг/кг**

Строк спостереження (дні)	Статистичний показник	Маса тіла тварин, г	
		Група тварин	
		інтактна	дослідна
Безпосередньо перед введенням	M ±m	204,50 3,29	206,00 3,06
3-й день	M ±m	205,00 2,47	206,00 2,45
7-й день	M ±m	207,50 2,27	207,50 2,61
14-й день	M ±m	212,00 2,13	209,00 1,63

Примітка. n = 6, P>0,05 в порівнянні з вихідними даними кожної групи.

Таблиця 3

**Результати виживаності тварин при пероральному  
введенні таблеток “Комбітусин” (n=6)**

Група тварин	Шлях введення	Доза діючих речовин, мг/кг	Виживаність
Дослідна	Внутрішньошлунково	2000	100%
		5000	100%
		10000	100%

з використанням критерію t Стьюдента [2, 7].

**Результати та їх обговорення**

Токсикологічними дослідженнями встановлено, що після введення таблеток “Комбітусин” у дозах 2000 мг/кг, 5000 мг/кг та 10000 мг/кг будь-яких клінічних проявів, які вказують на порушення з боку вегетативної нервової системи у порівнянні з інтактними щурами, не було виявлено, про що свідчать відсутність навіть мінімальних проявів офтальмологічних симптомів, зміни м'язового тону та ін. Поряд з цим не спостерігалось також симптомів, що характеризують серцево-легеневу недостатність (відсутність порушення ритму, зміни частоти дихання та відсутність ціанозу видимих слизових оболонок). Крім цього, під час експерименту не виявлено симптомів, які характеризують порушення ЦНС,

що дозволяє констатувати, що препарат не впливає на рухову активність у частині швидкості та природи їх рухів, а також спонтанних скорочувань м'язів (табл. 1).

На особливу увагу заслуговує той факт, що у щурів досліджуваних груп відзначалось виділення з носа та деяка лакримация, що у повній мірі пояснюється механізмом дії компонентів препарату, особливостями їх бронхосекреторної та муколітичної активності.

Отже, результати моніторингу клінічних проявів і їх інтерпретації при дослідженні гострої токсичності препарату “Комбітусин” дозволяють дійти висновку про відсутність будь-яких суттєвих змін, не пов'язаних з гіперволіемією, що вказує на відносну нешкідливість досліджуваного препарату.

Крім того, слід зазначити, що під час усіх строків спостереження за динамікою маси тіла досліджуваних тварин (на 3-й, 7-й та 14-й дні) (табл. 2) вірогідної

різниці даного показника у тварин інтактної та досліджуваних груп не зареєстровано (P>0,05).

Безперервний моніторинг за станом, у т. ч. і поведінковими реакціями тварин в умовах перорального введення “Комбітусину” і в контролі дозволив встановити, що протягом всього періоду спостереження загибель тварин у кожній групі була повністю відсутня. Результати спостереження виживаності тварин дослідних груп представлено в табл. 3.

Для максимально коректної оцінки токсичної дії аналізованого препарату в частині виникнення та розвитку гострої інтоксикації було доцільним визначити клас його токсичності у відповідності з класифікацією К.К.Сидорова [6].

Так, у відповідності з вказаною класифікацією, яка передбачає розподіл речовин за ступенем їх токсичності в залежності від величини LD<sub>50</sub>, досліджуваний препарат “Комбітусин” може бути віднесений до V класу токсичності “Практично нетоксичні речовини”, оскільки його середньосмертельна доза перевищує 1000 мг/100 г.

Таким чином, проведені комплексні токсикометричні дослідження препарату “Комбітусин” дозволяють зробити висновок про практично повну безпечність досліджуваного препарату в умовах короточасної дії на організм тварин.

**ВИСНОВКИ**

1. При вивченні гострої токсичності нового комплексного лікарського засобу пульмонологічного призначення “Комбітусин” у формі шипучих таблеток встановлено, що досліджуваний препарат за класифікацією Сидорова К.К. належить до практично нетоксичних речовин (LD<sub>50</sub> > 10000 мг/кг).

2. Результати проведеного дослідження вказують на безпечність досліджуваного препарату та підкреслюють його перспективність для подальшої розробки з метою застосування у терапії захворювань бронхолегеневої системи.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Басакіна І.І., Дмитрієвський Д.І. //Запорожский мед. журн. — 2010. — Т. 12, №4. — С. 74-77.
2. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — М.: Медицина, 1978. — 286 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації. / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Лукьянчук В.Д. //Современные проблемы токсикологии. — 1998. — №2. — С. 12-14.
5. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. — К.: МОРИОН, 1999. — С. 508-545.
6. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ. — М.: Медицина, 1973. — Вып. 3. — 47 с.
7. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1975. — 229 с.
8. Chung K.F., Pavord I.D. //The Lancet. — 2008. — Vol. 371, №19. — P. 1364-1371.
9. Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assay / Ed. by H.G.Vogel and W.H.Vogel. — Springer-Verlag, 1997. — 757 p.
10. Patrick H., Patrick F. //Med. Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 79, №2. — P. 361-372.
11. Poole P.J., Black P.N. //J. Respir. Med. — 2003. — №2. — P. 367-370.

Адреса для листування: 61168, м. Харків,  
вул. Блюхера, 4. Тел. (572) 67-88-52.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.11.2010 р.

## ОСОБЛИВОСТІ НООТРОПНОЇ ДІЇ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1

К.Г.Щокіна

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова:* ноотропні властивості; антиалкогольна, антиамнестична дія; антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1; пірацетам

*Наведені результати експериментального вивчення особливостей ноотропної активності рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1), зокрема, антиалкогольної та антиамнестичної активності. Визначено, що на моделі скополамінової амнезії АРІЛ-1 чинить виражений дозозалежний антиамнестичний ефект, який переважає дію референс-препарату в 1,3 рази. Поєднання антиамнестичної та протизапальної активності АРІЛ-1 дає підставу очікувати ефективності при лікуванні хвороби Альцгеймера. На моделі наркотичного сну АРІЛ-1 чинить виражений антиалкогольний ефект, за яким у 2,7 рази переважає дію референс-препарату. Таким чином, результати проведених досліджень підтверджують наявність у АРІЛ-1 ноотропних властивостей, за якими він переважає пірацетам, та доводять доцільність подальшого вивчення АРІЛ-1 в якості ноотропного засобу.*

Одними з найважливіших складових ноотропної активності є антиамнестична дія та здатність підвищувати стійкість мозку до різних стресових факторів [2, 3, 13, 15]. Ноотропні засоби також є однією з груп препаратів, які підвищують стійкість мозку до токсичної дії етанолу та широко використовуються в комплексній терапії алкогольних отруєнь [5, 16, 17].

Виявлено, що однією з груп медіаторів, за допомогою яких реалізується взаємозв'язок між імуннокомпетентними та нервовими клітинами, є цитокини, зокрема інтерлейкін-1 (ІЛ-1). Є дані літератури, що свідчать про участь ІЛ-1 у здійсненні інтегративної функції ЦНС, формуванні емоційних станів тощо [7, 9, 20].

Механізм дії антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) пов'язаний зі здатністю пригнічувати активність одного з найбільш важливих прозапальних цитокінів — ІЛ-1 внаслідок конкурент-

ного зв'язування його специфічних рецепторів [8, 14].

Мета даного дослідження — експериментальне вивчення особливостей ноотропної активності рекомбінантного АРІЛ-1, а саме, антиалкогольної та антиамнестичної активності.

### Матеріали та методи

В якості об'єкта дослідження використано АРІЛ-1, отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП. Препаратом порівняння ми обрали еталонний ноотропний препарат — пірацетам, який покращує пластичний та енергетичний обмін, оптимізує кровообіг у головному мозку, знижує ознаки алкогольної інтоксикації [1, 11].

Вивчення антиамнестичної дії АРІЛ-1 проводили за тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на білих мишах-самцях масою 15-20 г на моделі порушення пам'яті, викликаного внутрішньоочеревинним введенням скополаміну в дозі 1,5 мг/кг [4, 16].

Для визначення антиамнестичної активності АРІЛ-1 та пірацетам вводили в профілактичному режимі протягом 3 діб у вигляді ін'єкційного розчину: АРІЛ-1 — підшкірно в дозах 5 мг/кг та 15 мг/кг, пірацетам — внутрішньом'язово в дозі 200 мг/кг [17].

Порушення пам'яті моделювали за допомогою скополаміну через 30 хв після останнього введення АРІЛ-1 або пірацетаму. Далі тварин розміщували на освітленій платформі приладу для вивчення УРПУ та реєстрували латентний період безумовного рефлексу — входу до темної камери, де в мишей виробляли УРПУ шляхом впливу електричного струму 0,5-0,6 мА через електродну підлогу. Через 24 год повторно визначали латентний період входу тварин до небезпечної темної камери. Вважали, що миші, які не відвідували її протягом 3 хв, досягли критерію навченості.

В якості показників антиамнестичної дії обрано збільшення латентного періоду входу до темної камери та кількість мишей, що досягли критерію навченості через 24 год після амнезуально-

Таблиця 1

**Вплив антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 та пірацетаму на пам'ять  
піддослідних тварин за тестом умовної реакції пасивного уникнення, n=65**

Група	Кількість тварин	Латентний період входу до темної камери, с		Кількість/% мишей, що досягли критерію навченості	Антиамнестична активність, %
		вихідний	через 24 год		
Інтактний контроль	24	13,8±1,4	157,1±5,8	19/79,2*****	—
Контрольна патологія	16	9,8±2,0	48,1±12,7*	1/6,3*	—
АРІЛ-1, 5 мг/кг	9	7,9±2,5*	129,8±19,9**	5/55,6*****	75,0
АРІЛ-1, 15 мг/кг	10	5,1±1,4*	125,6±17,0**	6/60*****	71,1
Пірацетам, 200 мг/кг	6	15,8±5,5	89,0±30,0*	1/16,7*	58,2

Примітка:

- 1) \* — достовірно відносно інтактної групи ( $p \leq 0,05$ );  
 2) \*\* — достовірно відносно групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ );  
 3) \*\*\* — достовірно відносно групи пірацетаму ( $p \leq 0,05$ );  
 4) у числівнику — абсолютна кількість тварин, у знаменнику — %.

го впливу скополаміну. Антиамнестичну активність розраховували за формулою:

$$AA = [(ЛП_{\text{д}} - ЛП_{\text{ск}}) / (ЛП_{\text{ік}} - ЛП_{\text{ск}})] \times 100\%,$$

де: AA — антиамнестична активність, %;

ЛП<sub>д</sub> — середній латентний період входу до темної камери під впливом досліджуваної речовини, с;  
 ЛП<sub>ск</sub> — середній латентний період у групі контролю амнезії, с;  
 ЛП<sub>ік</sub> — середній латентний період у групі інтактного контролю, с [12, 17].

Вивчення антиалкогольної дії АРІЛ-1 проводили у співставленні з препаратом порівняння пірацетамом на білих мишах самцях масою 17-22 г на моделі наркотичного сну, викликаний внутрішньоочеревинним введенням етанолу в дозі 12,5 мг/кг [17].

Для визначення антиалкогольної активності препарати вводили в профілактичному режимі протягом 3 днів у вигляді ін'єкційних розчинів: АРІЛ-1 — підшкірно у дозі 15 мг/кг, пірацетам — внутрішньом'язово у дозі 200 мг/кг [6].

В якості показника антиалкогольної дії обрано зменшення тривалості наркотичного сну в хвилинах.

У разі обліку результатів у вигляді середня ± стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за t-критерієм Стюдента, у разі реєстрації результатів в

альтернативній формі — за кутовим перетворенням Фішера.

### Результати та їх обговорення

На моделі скополамінової амнезії у мишей групи інтактного контролю за 24 год латентний період входу до темної камери збільшився у 11,4 рази, тобто сформувалась УПРУ (табл. 1). Кількість мишей, які не входили до темної камери протягом 3 хв, становила 79,4%. У 93,7% мишей групи контрольної патології спостерігали амнезію: вони не зберігали інформацію про небезпеку, яка очікує на них у темній камері, та входили до неї в середньому за 48 с. Пірацетам достовірно збільшував латентний період входу до темної камери в середньому в 5,6 рази відносно вихідного стану та в 1,8 рази відносно відповідного показника групи контрольної патології, 1 тварина (16,7%) досягла критерію навченості. Антиамнестична активність пірацетаму становила 58,2%. АРІЛ-1 в дозі 15 мг/кг чинив більш виражений ефект — латентний період достовірно збільшився в середньому в 24,6 рази відносно вихідного стану та в 2,6 рази відносно показника групи контрольної патології. АРІЛ-1 в дозі 5 мг/кг сприяв збільшенню латентного періоду входу в темну камеру в 16,4 рази відносно вихідного стану та в 2,7 рази перевищував показник

групи контрольної патології. У групах тварин, лікованих АРІЛ-1 в дозах 5 та 15 мг/кг, кількість мишей, які досягли критерію навченості, становила 55,6% та 60% відповідно. Ці показники достовірно вище, ніж у групі тварин, які отримували пірацетам. Антиамнестична активність субстанції АРІЛ-1 в обох дозах дорівнювала 71,1-75%, що перевищує дію пірацетаму в 1,3 рази.

З результатів, наведених у табл. 2, видно, що всі тварини групи контрольної патології після введення токсичної дози етилового спирту через 1-2 хвилини займали горизонтальне положення, а в середньому через 69,4 хв миші поверталися на живіт та починали рухатись. Тобто введення етилового спирту викликало у них наркотичний сон, який тривав у середньому 69,4 хв.

Миші, які до введення етанолу отримали АРІЛ-1 в дозі 15 мг/кг, займали горизонтальне положення в середньому через 5-6 хв. Також у них спостерігалось достовірне зменшення тривалості наркотичного сну в середньому в 3 рази у порівнянні з тваринами групи контрольної патології, тобто АРІЛ-1 проявив виражену антиалкогольну активність, яка складає 66,4%. Одна з 9 тварин з групи АРІЛ-1 не зазнала наркотичного сну, без її урахування антиалкогольна активність АРІЛ-1 становила 62,4%.

Таблиця 2

**Вплив антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 та пірацетаму на тривалість наркотичного сну при введенні розчину етанолу у мишей, n=33**

Група	Кількість тварин	Тривалість наркотичного сну, хв	Антиалкогольна активність, %
Контрольна патологія	7	69,4±17,5	—
АРІЛ-1, 15 мг/кг	9	23,2±4,0*/**	66,4
	8***	26,1±1,5*/**	62,4
Пірацетам, 200 мг/кг	9	52,4±6,7	24,5

Примітка:

1) \* — достовірно відносно групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ );

2) \*\* — достовірно відносно пірацетаму ( $p \leq 0,05$ );

3) \*\*\* — без урахування тварини, яка не піддалася наркозу.

Миші, які отримували пірацетам у дозі 200 мг/кг, перевертались на бік через 1-2 хв після введення етанолу, тобто пірацетам не гальмує прояви алкогольної інтоксикації. В цій групі тварин теж спостерігалась тенденція до зниження тривалості наркотичного сну в середньому в 1,3 рази, але ці зміни не були достовірними. Тобто, можна стверджувати, що пірацетам чинить слабку антиалкогольну дію, яка становить 24,5%, що у 2,7 рази поступається дії АРІЛ-1.

#### ВИСНОВКИ

1. На моделі скополамінової амнезії АРІЛ-1 чинить виражений дозозалежний антиамнестичний ефект, який переважає дію референс-препарату в 1,3 ра-

зи. Також варто зазначити, що дози АРІЛ-1 були в 13-40 разів нижче за дозу пірацетаму, тобто активність досліджуваної речовини значно вище. Оскільки амнезію викликано холіноблокатором скополаміном, можна вважати, що АРІЛ-1 має холінопозитивні властивості, притаманні більшості сучасних ноотропів [12].

2. У попередніх дослідженнях встановлено, що АРІЛ-1 чинить потужну протизапальну дію [10]. Поєднання антиамнестичної та протизапальної активності є привабливою рисою фармакодинаміки АРІЛ-1, оскільки дає підставу очікувати ефективність при лікуванні хвороби Альцгеймера, в патогенезі якої імунне запалення відіграє значну роль,

а в лікуванні використовуються НПЗЗ [18, 19, 21].

3. На моделі наркотичного сну АРІЛ-1 чинить виражений антиалкогольний ефект, а саме, значно послаблює токсичний вплив етанолу на головний мозок піддослідних тварин. За ефективністю на моделі одноразового введення токсичної дози етанолу АРІЛ-1 у 2,7 рази переважає дію референс-препарату. Це дозволяє вважати, що застосування АРІЛ-1 в клінічних умовах при гострих алкогольних інтоксикаціях здатне послабити прояви алкогольного отруєння та значно покращити ефективність лікування. Отримані результати підтверджують перспективність подальших досліджень АРІЛ-1 в якості засобу протиалкогольної дії та доводять можливість розробки нових підходів до терапії алкогольних інтоксикацій, а можливо, дозволять оптимізувати лікування алкогольної хвороби.

4. Таким чином, результати проведених досліджень підтверджують наявність у АРІЛ-1 ноотропних властивостей, за якими він переважає пірацетам, та доводять доцільність подальшого вивчення АРІЛ-1 в якості ноотропного засобу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериго Н.Н. // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2000. — Т. 2, №6. — С. 178-184.
2. Бачинская Н.Ю., Демченко Е.В., Литовченко С.В., Шулькевич А.А. // *Журн. практичного лікаря*. — 2005. — №2. — С. 37-44.
3. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р., Сидорова И.В. // *Новости медицины и фармации*. — 2004. — №14 (155). — С. 10.
4. Гацура В.В. *Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ*. — М.: Медицина, 1974. — 143 с.
5. Гусев Е.И., Дробышева Н.А., Никифоров А.С. *Лекарственные средства в неврологии: Практическое руководство*. — М., 1998. — 304 с.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
7. Зубарева О.Е., Лебедев А.А., Симбирцев А.С. и др. // *Наркология: научно-практ. журн.* — 2007. — №11. — С. 14-16.
8. Иванец Н.Н. *Лекции по клинической наркологии*. — М., 2001. — 344 с.
9. Кетлинский С.С., Симбирцев А.С. *Цитокины*. — М.: Фолиант, 2008. — 552 с.

10. Коваленко Є.М. Фармакологічне вивчення протизапальної активності антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (ARIL-1): Автореф. ... дис. канд. фарм. наук. — Х., 2009. — 19 с.
11. Компендіум 2007 — лікарські препарати / За ред. В.М.Коваленка, О.П.Вікторова. — К.: МОРІОН, 2007. — Т. 2. — С. С-186-С-187.
12. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Т.А.Воронина, Р.У.Островская //Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2005. — С. 153-158.
13. Петрова Л.Н., Григорьев В.В., Бачурин С.О. //Бюлл. эксперим. биол. и медицины: ежемесячный междунар. научно-теорет. журн. / РАМН. — 2005. — Т. 140, №12. — С. 645-646.
14. Подкорытов В.С., Расин С.М. //Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — 2009. — №2 (16). — С.32-37.
15. Чухрова М.Г., Федоров А.В., Захаров В.В., Степанов Ю.Г. Патогенетические аспекты интенсивной терапии алкогольной интоксикации //Матер. Междунар. науч.-практ. конф. "Новые методы лечения и реабилитации в наркологии (заместительная терапия, психофармакотерапия, психотерапия)". — Татарстан, Россия. — Казань, 2004. — С. 380-384.
16. Шабанов П.Д. Основы наркологии. — С.Пб.: Лань, 2002. — 560 с.
17. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. //Вісник фармації. — 2008. — №4 (56). — С. 75-77.
18. Etminan M., Gill S., Samii A. //BMJ. — 2003. — Vol. 327. — P. 128-136.
19. Grudman M. New therapeutic advances in Alzheimer's disease. In: Reseach and practice in Alzheimer's disease. — Vol. 5. — Serdi Publishing (Paris). Springer Publishing Company (NY), 2001. — P. 172-177.
20. Parry-Jones A.R., Liimatainen T., Kauppinen R.A. et al. //Magn. Reson. Med. — 2008. — №59. — P. 1239-1249.
21. Rosenberg P. //Intern. Rev. of Psychiatry (Abingdon, England). — 2005. — Vol. 10, №6. — P. 503-514.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.07.2010 р.

## ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НОВОЇ МАЗІ НА МОДЕЛІ НЕАЛЕРГІЧНОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТУ

Л.В.Яковлева, О.В.Ткачова

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: експериментальне вивчення; мазь; запальний процес шкіри; дерматит*

*На моделі неалергічного контактного дерматиту у щурів вивчена специфічна активність нової комбінованої мазі, діючими речовинами якої є екстракт кори дуба та ефірна олія коріандра. Препаратом порівняння служила мазь "Альгофін" — аналог за лікарською формою, природним походженням діючих речовин та фармакологічною дією. Встановлено, що нова комбінована мазь сприяла вірогідному зменшенню запалення, інтенсивності ураження, товщини шкірної згортки та відновленню біохімічних показників. За впливом на біохімічні показники нова мазь є ідентичною препаратом порівняння, а за протизапальною дією новий препарат перевищив активність мазі "Альгофін". Більш виразна протизапальна дія нової мазі обумовлена синергізмом антиоксидантної і мембраностабілізуючої активності діючих речовин препарату та його емульсійної основи. Отримані результати обґрунтовують доцільність використання нового препарату для місцевого лікування неалергічних запальних захворювань шкіри.*

Дерматити є одним із розповсюджених і частих захворювань шкіри, що проявляються у вигляді запальних реакцій шкіри у відповідь на вплив різноманітних факторів зовнішнього середовища. Контактний дерматит (КД) зустрічається у 5-10% населення. Показник захворювання на КД в різних країнах варіює в залежності від ступеня індустріалізації і впливу різних хімічних факторів як побутових, так і промислових викидів [6].

У медицині розрізняють 2 типи КД: простий (неалергічний) і алергічний. Неалергічний контактний дерматит (НКД) виникає виключно у місці впливу подразнюючого фактора. Обов'язковою складовою комплексного лікування НКД є терапія місцевими лікарськими засобами. Вибір адекватних засобів для лікування КД залежить в основному від механізму фармакологічної дії лікарських препаратів і стадії патогенезу запального процесу. Незважаючи на великий арсенал топічних глюко-

кортикостероїдних засобів для місцевої терапії алергічних захворювань шкіри, не всі вони однаково ефективні та безпечні. Стероїдні протизапальні препарати (СПП) для зовнішнього застосування мають ряд обмежень для хворих з підвищеною чутливістю, для людей похилого віку, дітей, вагітних жінок та тих, які годують груддю. До побічних ефектів, що мають місце при використанні СПП місцевого призначення, відносяться: свербіж, акнеподібні висипання, гіпопигментація, контактна екзема, гіпертрихоз, розвиток вторинних інфекційних уражень, атрофічних змін епідермісу і дерми [3]. Все це суттєво обмежує можливість застосування СПП для місцевого лікування дерматитів та створює умови для пошуку нових, безпечних та ефективних лікарських засобів.

Альтернативою синтетичним протизапальним засобам є фітопрепарати, які завдяки широті фармакологічної дії та низькій токсичності проявляють м'яку ком-

плексну дію. Фітопрепарати рідше, ніж синтетичні викликають ускладнення, що дозволяє проводити тривале лікування при хронічних захворюваннях.

Нашу увагу привернув широкий спектр біологічної активності природної сировини — кори дуба, яку отримують із широко розповсюджених в Україні дерев — дуба звичайного, родини букових (Fagaceae), що містять близько 10-20% дубильних речовин (ДР), представлених в основному галотанінами, елаготанінами і катехіновими танінами [2]. Експериментально встановлено, що представники класу ДР виявляють найбільш виражені антиокиснювальні властивості [4, 8, 7]. Схильність до легкої віддачі електрона і протона за рахунок наявності великої кількості в структурі ОН-груп з рухливим атомом водню робить ДР здатними нейтралізувати вільні радикали (див. рис. 1).

За даними закордонних авторів екстракти кори дуба (ЕКД), як і препарати, що містять танін, проявляють протизапальну, антимікробну та антиоксидантну активність [9, 10], що було підтверджено в експериментальних до-



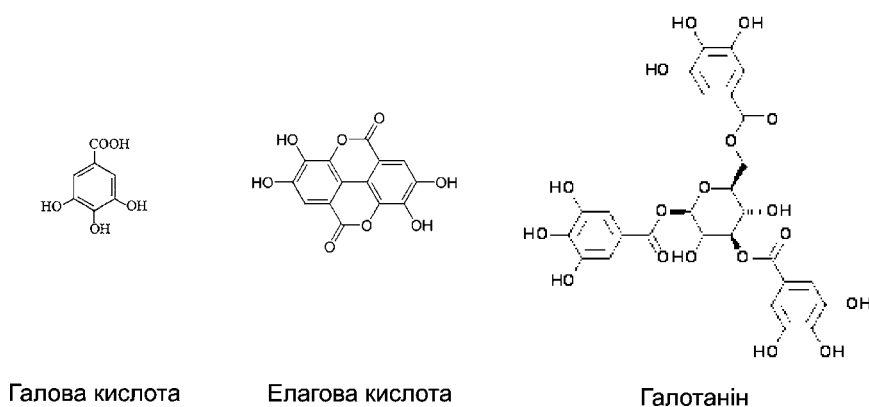


Рис. Хімічна структура компонентів екстракту кори дуба

слідженнях густого екстракту кори дуба (ЕКД) на базі ЦНДЛ НФаУ. Комплексна фармакологічна активність (антиексудативна, антимікробна, мембраностабілізувальна) та безпечність субстанції ЕКД при внутрішньошлунковому використанні обумовили доцільність її введення як одного з діючих компонентів до складу нової комбінованої ранозагоювальної мазі.

Нова мазь розроблена вченими Харківської фармацевтичної фірми “Лабораторія “Ірис” і призначена для лікування ран та опіків у II-III фазах ранового процесу. Мазь створена на емульсійній основі I типу. Основними діючими речовинами препарату є ЕКД (містить дубильні речовини) та ефірна олія коріандра (містить ліналоол, ліналілацетат, гераніол і геранілацетат, монотерпенові вуглеводи).

Встановлена протизапальна активність нової мазі (на моделі гострого термічного запалення та хронічного асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини), а також наявність антимікробних властивостей дозволили передбачити використання препарату не тільки як ранозагоювального засобу, але й для лікування дерматологічних патологій.

У зв'язку з цим метою нашої роботи стало вивчення ефективності нової мазі на моделі неалергічного контактного дерматиту (НКД).

### Матеріали та методи

Дослідження протизапальної дії препарату на моделі НКД про-

водили на 24 білих безпородних щурах самицях масою 180-200 г. Експериментальні тварини були розділені на 4 групи: перша — інтактний контроль (ІК) (n=6), друга — контрольна патологія (КП) (n=6), третя — дослідна група, що одержувала нову мазь з 10-го по 15-й день експерименту на шкірно (n=6), четверта — дослідна група, що одержувала препарат порівняння з 10-го по 15-й день експерименту на шкірно (n=6). Мазі наносили стерильним шпателем на ушкоджену поверхню шкіри тварин розміром 3x3 см<sup>2</sup> 1 раз на день в умовно-терапевтичній дозі 20 мг/см<sup>2</sup>. Препаратом порівняння служила мазь “Альгофін” виробництва ВАТ “Лісохімік”, яку було обрано як аналог за лікарською формою, природним походженням діючих речовин та фармакологічною дією. Мазь “Альгофін” містить у своєму складі діючу речовину: хлорофіло-каротинову пасту 0,25 г та мазеву основу вазелін до 100 г мазі. Препарат використовують для лікування гнійно-запальних, трофічних, радіаційних уражень м'яких тканин різної локалізації; ран асептичних та інфікованих, абсцесів, флегмон та опіків II-III ступенів; у складі комбінованої терапії інфекційних захворювань шкіри (піодермія, бешихове запалення).

Для відтворення патології тваринам на ретельно вистрижену ділянку шкіри розміром 3x3 см<sup>2</sup> щоранку протягом 10 днів наносили по п'ять крапель живичного скипидару та втирали скляною

паличкою. На 10-й день відтворення патології у тварин інтенсивність розвиненого НКД оцінювали візуально за виразністю запальної реакції шкіри за бальною системою (0 балів — відсутність видимої реакції; 1 бал — слабка еритема; 2 бали — помірно виражена еритема, злущення, крапкові крововиливи; 3 бали — чітка еритема з ущільненням та злущеннями; 4 бали — різка еритема з явищами геморагії, вираженою інфільтрацією та серозно-геморагічними кірками з виразками) [5].

Інтенсивність запального процесу в організмі тварин також оцінювали за гематологічними показниками: швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та кількості лейкоцитів у кров, які як і запалення шкіри визначали двічі: 1) на 10-й (останній) день нанесення скипидару, далі — 10-й день експерименту; 2) на 5-й день місцевого лікування дерматиту, далі — 15-й день експерименту.

Протизапальну активність препаратів визначали на 15-й день експерименту за формулою:

$$A = 100 \% - \frac{I_{\text{досл.}} \times 100}{I_{\text{кп}}},$$

де: A — протизапальна активність;

I<sub>досл.</sub> — інтенсивність ураження шкіри в дослідній групі;

I<sub>кп</sub> — інтенсивність ураження шкіри в групі контрольної патології.

Для оцінки вираженості запалення та набряку шкіри у тварин до початку експерименту, на 10-й та 15-й дні експерименту досліджували товщину шкірної згортки, яку вимірювали за допомогою штангенциркуля.

Оскільки в умовах запального процесу в організмі тварин відбуваються метаболічні зміни, на 15-й день експерименту в сироватці крові проводили дослідження біохімічних показників, які характеризують вираженість запального процесу (кількість загального білка, рівень сечовини, цитолітичного ферменту АсАТ та глікопротеїдів у сироватці крові [1]).

Для оцінки патологічних змін у групі КП отримані результати

Таблиця 1

**Вплив препаратів на показники запалення шкіри на моделі неалергічного контактного дерматиту,  $X \pm S_x$ ,  $n=18$**

Терміни дослідження	Показники запальної реакції шкіри					
	інтенсивність ураження, бали			товщина шкірної згортки, мм		
	контрольна патологія	нова комбінована мазь	мазь "Альгофін"	контрольна патологія	мазь "Біофлорин"	мазь "Альгофін"
Вихідні дані	-	-	-	1,90±0,06	2,22±0,10	1,98±0,07
10-й день експерименту	3,50±0,22	3,33±0,21	3,33±0,21	3,92±0,25*	4,10±0,24*	4,42±0,27*
15-й день експерименту	1,67±0,33**	0,83±0,31 **/**/****Т	1,17±0,31 **/**/	3,35±0,33*	2,62±0,18 **/**/	2,97±0,40 **/**/
A, %		50,30	29,94			

Примітки:

- 1) \* — відмінності статистично значущі щодо вихідних даних,  $p < 0,05$ ;
- 2) \*\* — відмінності статистично значущі щодо групи КП на 10-й день експерименту,  $p < 0,05$ ;
- 3) \*\*\* — відмінності статистично значущі щодо дослідної групи на 10-й день експерименту,  $p < 0,05$ ;
- 4) \*\*\*\* — відмінності статистично значущі щодо групи КП у відповідний термін досліджень,  $p < 0,05$ ;
- 5) Т — тенденція щодо статистично значущих відмінностей,  $0,05 < p < 0,10$ .

гематологічних і біохімічних показників порівнювали з показниками групи ІК. З метою оцінки лікувального впливу мазей та встановлення вірогідних відмінностей отримані показники порівнювали з групами КП і ІК. При застосуванні методів статистики був прийнятий рівень значущості  $p < 0,05$ .

З тваринами поводитись згідно з "Загальними етичними принципами експериментів на тваринах, що узгоджуються з положеннями "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких

використовують для експериментальних та наукових цілей" (Страсбург, 1986 р. із змінами, внесеними в 1998 р.) Отримані результати обробляли статистично, використовуючи стандартний пакет статистичних програм Statistica 4.3. Для отримання статистичних висновків застосовували критерії Ньюмана-Кейлса та Манна-Уїтні.

**Результати та їх обговорення**

Результати дослідження лікувальної дії нової мазі та препара-

ту порівняння — мазі "Альгофін" на моделі НКД, викликаного живим скарлатаном, наведені в таблицях 1-3.

Згідно з отриманими даними на 10-й день у всіх тварин після відтворення НКД спостерігали виразний набряк тканин, чітку еритему з ущільненнями та злущеннями і наявність виразок з геморагічними кірками, що за інтенсивністю ураження шкіри відповідало 3,3-3,5 балам за 4-и бальною шкалою (табл. 1). Товщина шкірної згортки у тварин достовірно збільшилася в порівнянні з вихідними даними у 2 рази. Запалення шкірних покривів супроводжувалось вірогідним щодо групи ІК лейкоцитозом та підвищенням рівня ШОЕ (табл. 2).

Через 5 днів після усунення подразнюючого фактора (на 15-й день експерименту) у тварин групи КП інтенсивність ураження зменшилась у 2 рази та достовірно відрізнялась від показників групи КП на 10-й день експерименту, а товщина шкірної згортки залишилась майже на попередньому рівні, достовірно перевищуючи вихідні дані (табл. 1). Крім того, на 15-й день експерименту у тварин групи КП спостерігали вірогідне щодо групи ІК підвищення рівня лейкоцитів, що поряд з вірогідним підвищенням по-

Таблиця 2

**Вплив препаратів на гематологічні показники на моделі неалергічного контактного дерматиту,  $X \pm S_x$ ,  $n=24$**

Дні експерименту	Групи тварин			
	інтактний контроль	контрольна патологія	нова комбінована мазь	мазь "Альгофін"
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$				
10-й день	10,08±0,83	17,58±1,13*	17,46±0,85*	17,13±1,17*
15-й день	11,79±1,19	18,29±1,51*	13,50±0,50**/**	17,58±1,53*
ШОЕ, мм/с				
10-й день	1,42±0,15	4,33±0,33*	3,67±0,42*	4,00±0,45*
15-й день	1,67±0,31	4,00±0,52*	2,25±0,66**Т	2,08±0,47**

Примітки:

- 1) \* — відмінності статистично значущі щодо групи ІК,  $p < 0,05$ ;
- 2) \*\* — відмінності статистично значущі щодо групи ПК,  $p < 0,05$ ;
- 3) \*\*\* — відмінності статистично значущі щодо референс-препарату мазі "Альгофін",  $p < 0,05$ ;
- 4) Т — тенденція щодо статистично значущих відмінностей,  $0,05 < p < 0,10$ .

Таблиця 3

**Вплив препаратів на біохімічні показники на моделі неалергічного контактного дерматиту,  $X \pm S_x$ ,  $n=24$**

Показники	Групи тварин			
	інтактний контроль	контрольна патологія	нова комбінована мазь	мазь "Альгофін"
Загальний білок, г/л	52,31±5,19	30,68±4,56*	49,92±4,28**	49,48±10,07**
Сечовина, ммоль/л	2,72±0,42	5,35±0,71*	4,12±0,50	4,00±0,55
Глікопротеїди, ммоль/л	2,01±0,24	4,66±0,16*	2,07±0,45**	1,84±0,27**
АсАТ, ммоль/гл	0,21±0,04	0,42±0,04*	0,21±0,04**	0,31±0,05**

Примітки:

1) \* — відмінності статистично значущі щодо групи ІК,  $p < 0,05$ ;

2) \*\* — відмінності статистично значущі щодо групи ПК,  $p < 0,05$ .

казника ШОЕ свідчить про системний запальний процес у тварин цієї групи (табл. 2). Дослідження біохімічних показників свідчить, що на 15-й день експерименту у сироватці крові тварин групи КП зафіксовано достовірно вищий за рівень інтактного контролю рівень біохімічних показників: внутрішньоклітинного ферменту АсАТ, сечовини та достовірно нижча кількість загального білка (табл. 3), що свідчить про перебіг запальних та некротичних процесів в організмі тварин. Одним з біохімічних індикаторів запалення сполучної тканини шкіри є також підвищення глікопротеїдів у сироватці крові, оскільки вони беруть участь в адгезії клітин до міжклітинного матриксу, диференціюванні сполучної тканини і перешкоджають розвитку запалення. Тому достовірне збільшення рівня глікопротеїдів (у 2,2 рази) також стало свідченням виразного запального процесу у тварин групи КП. Оцінюючи вплив препаратів, можна сказати, що після 5-ти денного лікування мазями у тварин спостерігали виражений терапевтичний ефект, підтверджений достовірним зменшенням товщини шкірної згортки і зниженням інтенсивності ураження шкіри порівняно з попереднім терміном (табл. 1). У тварин після лікування відзначено зникнення геморагій, зменшення набрякlostі і гіперемії. Нова мазь більш ефективно, ніж референс-препарат вплинула на зниження інтенсивності ураження та проявила

тенденцію до вірогідного зменшення ураження шкіри щодо групи КП на 15-й день експерименту (табл. 1). Протизапальна активність нової мазі склала 50,3%, що в 1,7 рази перевищує активність референс-препарату (29,94%).

Про виразну протизапальну активність нового препарату також свідчить позитивна динаміка рівня лейкоцитів і ШОЕ (табл. 2). Рівень лейкоцитів у групі тварин, лікованих новим препаратом, на 15-й день був вірогідно меншим від показників групи КП та референс-препарату. Показники ШОЕ під впливом обох препаратів на 15-день достовірно знизились щодо групи КП та не мали вірогідних відмінностей порівняно з групою ІК та між собою. Отже, за протизапальною дією нова комбінована мазь перевищила ефективність мазі "Альгофін".

Після 5-денного лікування мазями у тварин відбулося відновлення до рівня ІК майже всіх (окрім сечовини) досліджуваних біохімічних показників (табл. 3). Аналізуючи отримані дані, можна зазначити, що за впливом на біохімічні показники новий препарат ідентичний ефективності препарату порівняння, а за протизапальною активністю перевищує активність останнього (в 1,7 рази).

Відомо, що при моделюванні будь-якого запалення в організмі тварин виникає цілий каскад біохімічних змін, що супроводжують запальний процес. Виявити ці зміни можна, перш за все, при біохімічному аналізі крові. Найбільш

інформативними та доступними дослідженнями, що відбуваються при запальному процесі, є дослідження мембранодеструктивних процесів та порушень білкового обміну. Маркерами запалення сполучної тканини є збільшення в крові рівня глікопротеїдів, маркерами цитолізу — збільшення кількості внутрішньоклітинних ферментів (АлАТ, АсАТ). Деструктивні процеси досить часто супроводжуються порушенням білкового обміну, що було підтверджено в сироватці крові тварин групи КП зниженням кількості загального білка та збільшенням рівня сечовини і глікопротеїдів.

Нормалізація біохімічних показників під впливом нової мазі цілком вірогідно відбувається за рахунок високої біодоступності діючих речовин — ЕКД та ефірної олії коріандра, а під впливом мазі "Альгофін" — діючих речовин з хлорофіло-каротинового комплексу препарату. Більш виразна протизапальна активність досліджуваної мазі на моделі НКД, на нашу думку, реалізується за рахунок антиоксидантного і мембраностабілізуючого впливу діючих речовин — ЕКД та ефірної олії коріандра, осмотичної дії емульсійної основи мазі (близько 100%), що містить ПЕО, на відміну від гідрофобної вазелінової основи препарату порівняння. Поліетиленоксиди окрім функції розчинника виконують також функцію провідників лікарських речовин крізь біологічні мембрани, поліпшуючи біодоступність препарату.

## ВИСНОВКИ

1. На моделі НКД за впливом на біохімічні показники нова мазь відповідає ефективності препарату порівняння мазі "Альгофін", а за протизапальною активністю та за впливом на показники, які характеризують виразність запального процесу (кількість лейкоцитів та інтенсивність ураження),

перевищує активність референс-зразка.

2. Більш виразна протизапальна активність нової мазі на моделі НКД реалізується за рахунок антиоксидантного і мембраностабілізуючого впливу дубильних речовин ЕКД і ефірної олії коріандра, а також за рахунок осмотичної активності емульсійної

основи мазі (близько 100%) на відміну від гідрофобної вазелінової основи референс-зразка.

3. Встановлена протизапальна дія нової комбінованої мазі на моделі НКД дозволить розширити показання до застосування препарату у клініці для місцевого лікування неалергічних запальних захворювань шкіри.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М: МЕДпресс-информ, 2009. — 920 с.
2. Кортиков В.Н., Кортиков А.В. Полная энциклопедия лекарственных растений. — Ростов н/Д: Изд. дом "Проф-Пресс", 2004. — 800 с.
3. Современная наружная терапия дерматозов / Под ред. Н.Г.Короткого. — Тверь. — М: "Губернская медицина", 2001. — 528 с.
4. Яковлева Л.В., Герасимова О.А., Карбушева И.В. //Эксперим. и клин. фармакол. — 2001. — Т. 64, №2. — С. 55-59.
5. Яковлева Л.В., Ткачова О.В., Гладух Є.В. Вивчення лікувальної дії мазі альтанової на моделі контактного скипидарного дерматиту у щурів / Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л.Шурика. — Вип. 12, кн. 1. — К., 2003. — С. 1000-1005.
6. Bourke J., Coulson I., English J. //Br. J. Dermatol. — 2001. — Vol. 145, №6. — P. 877-885.
7. Hassig A., W. Liang.X., Schwabl H. et al. //Med. Hypotheses. — 1999. — Vol. 52, №5. — P. 479-481.
8. Nelofer S. Khan, Aamir Ahmad, Hadi S.M. //Chemico-Biol. Interactions. — 2000. — Vol. 125, №3. — P. 177-189.
9. Sano M., Yoshida R., Degawa M. //J. Agric. Food Chem. — 2003. — Vol. 51, №10. — P. 2912-2916.
10. Stem Jung-il Kim, Hohyun Kim, Simgun Kim et al. //Archives of Pharm. Res. — 2008. — Vol. 31, №3. — P. 274-278.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 752-03-47.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 08.11.2010 р.

UDC 616.12-008.46-085.22-07

APPLICATION OF ROSIGLITAZONE AND THIO-  
TRIAZOLINE WITH THE PURPOSE OF OVERCOM-  
ING OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH  
ARTERIAL HYPERTENSION

O.M.Nalyotova

The arterial hypertension (AH) occurs in 25-30% of adult population of the economically developed countries, including Ukraine. In the last 10-15 years there is an increased interest to metabolic disorders related with AH. According to the opinion of the majority of experts, insulin resistance (IR) is a leading factor in forming of the metabolic syndrome symptom complex. The own data, which testify that the absence of metabolic medicines in standard therapy (candesartan + perindopril) does not promote any changes in patients with hypertension associated with IR concerning the indexes of carbohydrate metabolism and to overcoming of IR (group 1), are presented in the article. The inclusion of rosiglitazone (group 2) into standard therapy (candesartan + perindoprilum) provides for decrease of both glycemia on an empty stomach and glycemia in 2 hours after glucose loading, as well as substantial ( $p<0.05$ ) decrease of HOMA-IR index. The inclusion of rosiglitazone and thiotriazoline (group 3) to the combination of candesartan + perindopril has the most significant influence on IR in patients with hypertension, and it results in more expressed decrease of glycemia on an empty stomach and glycemia in 2 hours after glucose loading, especially of HOMA-IR index, its value was statistically ( $p<0.05$ ) higher than one in patients of group 2.

UDC 615.33

RESEARCH OF THE SATISFACTION OF THE STU-  
DENTS FROM THE TRAINING COURSE IN COS-  
METOLOGY

Zh.Ibrahim, St.Georgiev, Zl.Dimitrova, D.Dimitrov

The opinion of the students trained in speciality "Cosmetology" at the Vocational Training Centre "Top beauty" in Sofia has been investigated. The training is carried out according to the curriculum, which corresponds to the requirements of the European Union for training cosmetology. The results show that a great number of students do not have basic knowledge in health and cosmetic culture, and it can lead to deterioration of the quality of the cosmetic services provided to the population.

УДК 616.12-008.46-085.22-07

ПРИМЕНЕНИЕ РОЗИГЛИТАЗОНА И ТИОТРИА-  
ЗОЛИНА С ЦЕЛЮ ПРЕОДОЛЕНИЯ ИНСУЛИ-  
НОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТО-  
НИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Е.Н.Налётова

Артериальная гипертензия (АГ) выявляется у 25-30% взрослого населения экономически развитых стран, включая Украину. В последние 10-15 лет наблюдается повышенный интерес к метаболическим нарушениям при АГ. По оценкам большинства экспертов, ведущим фактором в формировании симптомокомплекса метаболического синдрома является инсулинорезистентность (ИР). В статье представлены собственные данные, которые свидетельствуют, что отсутствие в антигипертензивной фармакотерапии (периндоприл + кандесартан) метаболитропных лекарственных средств не способствует любым изменениям у больных гипертонической болезнью (ГБ), ассоциируемой с ИР, со стороны показателей обмена углеводов и преодолению ИР (1 группа). Включение в антигипертензивную фармакотерапию (периндоприл + кандесартан) розиглитазона (2 группа) способствует снижению как гликемии натощак и гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой, так и существенному ( $p<0.05$ ) снижению индекса HOMA-IR. Наиболее существенное влияние на ИР у больных ГБ дает включение к комбинации периндоприл + кандесартан розиглитазона и тиотриазолина (3 группа), что проявляется более выраженным снижением гликемии натощак и гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой, и особенно, индекса HOMA-IR, значение которого было статистически ( $p<0.05$ ) выше, чем у больных 2 группы.

УДК 615.33

ИССЛЕДОВАНИЕ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ОТ ОБУ-  
ЧЕНИЯ СЛУШАТЕЛЕЙ КУРСОВ ПО КОСМЕТО-  
ЛОГИИ

Ж.Ибрагим, Ст.Георгиев, Зл.Димитрова, Д.Димитров

Исследовано мнение слушателей курсов, обучающихся по специальности "Косметология" в Центре профессионального обучения "Топ б'юти" в г. София. Обучение проводится по учебной программе, соответствующей требованиям Европейского союза к обучению по специальности "Косметология". Результаты показывают, что большая часть слушателей курсов не имеет базовых знаний по санитарной и косметической культуре, что может привести к ухудшению качества предоставляемых населению косметических услуг.

UDC 577.151.121:092.9

PHARMACOKINETICS OF  $^{14}\text{C}$ -BUTYRIC ACID IN WHITE MICE

M.Ya.Golovenko, I.Yu.Borisjuk, O.B.Likhota

The study of kinetics of the processes of absorption, transit and reabsorption of  $^{14}\text{C}$ -butyric acid, a representative of short-chain fatty acids, in the organism of experimental animals has been carried out. The results obtained show a high rate of absorption of the compound in blood plasma both with intravenous and oral administration. Pharmacokinetic parameters of absorption and elimination of  $^{14}\text{C}$ -butyric acid from blood plasma have been calculated. When studying the correlation of areas under the "concentration — time" curves it was found that about 100% of the dose comes to the blood plasma. Absorption has been shown to occur with a sufficient speed in the lower gastrointestinal tract. The constants of absorption and elimination of  $^{14}\text{C}$ -butyric acid from all sections of the GIT have been calculated. It should be noted that the compound should be in undissociated form to affect the intestinal motility. After absorption butyric acid is quite easily distributed, so we calculated the constants of elimination rate from the relevant organs and tissues. In addition, the possibility of reabsorption (it has been clearly demonstrated by intravenous injection) and enterohepatic circulation (the presence of a radioactive material in the gallbladder) has been shown.

УДК 577.151.121:092.9

ФАРМАКОКИНЕТИКА  $^{14}\text{C}$ -МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В ОРГАНИЗМЕ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Н.Я.Головенко, И.Ю.Борисюк, Е.Б.Лихота

В работе проведено исследование кинетики процессов всасывания, транзита и реабсорбции представителя короткоцепочечных жирных кислот —  $^{14}\text{C}$ -масляной кислоты в организме экспериментальных животных. Полученные результаты демонстрируют высокую скорость поступления соединения в плазму крови как при внутривенном, так и при пероральном введении. Рассчитаны фармакокинетические параметры проникновения и элиминации  $^{14}\text{C}$ -масляной кислоты из плазмы крови. При соотношении площадей под кривыми "концентрация — время" было установлено, что в плазму крови поступает примерно до 100% дозы. Показано, что всасывание происходит с достаточной скоростью в нижних отделах желудочно-кишечного тракта. Были рассчитаны константы всасывания и эвакуации  $^{14}\text{C}$ -масляной кислоты из всех отделов ЖКТ и отмечено, что для воздействия на перистальтику кишечника соединение должно быть в недиссоциированном виде. После всасывания масляная кислота довольно легко распределяется, поэтому нами были рассчитаны константы скорости элиминации из соответствующих органов и тканей. Кроме того, показана возможность реабсорбции, что наглядно продемонстрировано при внутривенном введении, и кишечно-печеночной циркуляции (наличие радиоактивного материала в желчном пузыре).

UDC 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

## DIAGNOSIS OF TRAZODONE POISONINGS BY THE RESULTS OF FORENSIC AND TOXICOLOGICAL INVESTIGATION OF BIOLOGICAL MATERIAL

S.V.Bayurka, S.A.Karpushina

Resolution of the generally accepted in forensic and toxicological analysis drug isolation methods has been studied with regard to trazodone by the methods of O.O.Vasilyeva, Stas-Otto, V.Ph.Kramarenko, which allowed to isolate  $25.9 \pm 3.6\%$ ,  $27.9 \pm 2.2\%$ ,  $39.4 \pm 3.4\%$  of the antidepressant under research, respectively. The possibility of using the Thin Layer Chromatography method, colour reactions, UV-spectroscopy to detect trazodone isolated from the biological material after the previous additional purification of the extracts from concomitant admixtures by back extraction and TLC has been shown. The quantitative content of the medicine in the extracts was determined with the help of the extraction photoelectrocolorimetry method by the reaction with methyl orange, the acidic azodye. Light absorption of the coloured solutions was subjected to the Bouguer-Lambert-Beer law within the range of concentrations from 10 to 150  $\mu\text{g}$  of trazodone in 14 ml of the final volume. The relative error of the assay did not exceed 1.05%. The results obtained can be used for forensic and toxicological investigations of the biological material in lethal trazodone poisonings.

УДК 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

## ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ ТРАЗОДОНОМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СУДЕБНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина

Изучена разрешающая способность относительно trazодона общепринятых в судебно-токсикологическом анализе методов изолирования лекарственных веществ по методам А.А.Васильевой, Стаса-Отто, В.Ф.Крамаренко, которые позволили выделить, соответственно,  $25,9 \pm 3,6\%$ ,  $27,9 \pm 2,2\%$ ,  $39,4 \pm 3,4\%$  исследуемого антидепрессанта. Показана возможность использования метода тонкослойной хроматографии, цветных реакций, УФ-спектроскопии для обнаружения trazодона, выделенного из биологического материала, после предварительной дополнительной очистки вытяжек от сопутствующих примесей с помощью методов экстракции и ТСХ. Количественное содержание препарата в экстрактах устанавливали экстракционно-фотоэлектроколориметрическим методом по реакции образования ионного ассоциата с кислотным азокрасителем метиловым оранжевым. Светопоглощение окрашенных растворов подчинялось закону Бугера-Ламберта-Бера в пределах концентраций от 10 до 150 мкг trazодона в 14 мл конечного объема. Относительная ошибка количественного определения не превышала 1,05%. Полученные результаты могут быть использованы для судебно-токсикологических исследований биологического материала при смертельных отравлениях trazодоном.

UDC 615.28:615.454.1

## STUDY SKIN-IRRITATING AND SENSIBILIZING ACTION OF ANTIMYCOTIC GELS

L.V.Yakovleva, N.S.Chorna, O.B.Lenyska, N.P.Polovko

Aqueous gels as one of the most widespread medicinal forms limit the possibility of introduction of a number of hydrophobic medicinal substances, for example imidazol derivatives. The previous research worked out the composition of anhydrous gels with clotrimazol, bifonazol and ketokonazol. With the purpose of their introduction into medical practice the sensitizing and local irritating action of antimycotic gels has been investigated by the method in vivo. According to the results of preclinical trials it has been found that the medicines developed do not reveal sensitizing and local irritating properties. According to the toxicity indices anhydrous gels of clotrimazol, bifonazol and ketokonazol, which base contains carbomer and hydrophilic non-aqueous solvents: ethanol, glycerol, propyleneglycol and PEO-400, correspond to the level of toxicity of reference medicines - such creams as 1% Clotrimazol (produced by GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A, Poland), 2% Nizoral (produced by Janssen Pharm., Belgium), 1% Bifunal, (produced by Actavis - Balkanfarma, Bulgaria). It allows to recommend the gels for further research with the purpose of introduction them into practical medicine as antimycotics.

УДК 615.28:615.454.1

## ИЗУЧЕНИЕ КОЖНО-РАЗДРАЖАЮЩЕГО И СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКОТИЧЕСКИХ ГЕЛЕЙ

Л.В.Яковлева, Н.С.Черная, О.Б.Леницкая, Н.П.Половко

Водные гели, как одна из наиболее распространенных лекарственных форм, ограничивает возможность введения ряда гидрофобных лекарственных субстанций, например производных имидазола. Предыдущими исследованиями разработан состав безводных гелей с клотримазолом, кетоконазолом и бифоназолом. С целью их внедрения в медицинскую практику исследованием сенсibiliзирующее и местно-раздражающее действие методом in vivo. По результатам доклинических исследований установлено, что разработанные препараты не проявляют сенсibiliзирующих и местно-раздражающих свойств. По данным показателям токсичности безводные гели клотримазола, кетоконазола и бифоназола, основа которых содержит карбомер и гидрофильные неводные растворители: этанол, глицерин, пропиленгликоль и ПЕО-400, отвечают уровню токсичности референтных препаратов — крема “Клотримазол” 1%, производства (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A, Польша), крема “Низорал” 2%, производства (Janssen Pharm., Бельгия), крема “Бифунал” 1%, производства (Actavis, Балканфарма-Разград АО, Болгария), что позволяет рекомендовать гели для дальнейших исследований с целью внедрения в практическую медицину как противогрибковых средств.

UDC 615.015 11: 547.7.9

## THE INFLUENCE OF CIS-3-ARILIDEN(HETARILIDEN)-1,2-DIHYDRO-3H-1,4-BENZODIAZEPINE-2-ONES DERIVATIVES ON RATS' APPETITE

A.A.Kazakova, V.V.Godovan, T.L.Karasyova

The influence of novel cis-3-ariliden(hetariliden)-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones derivatives on rat's appetite has been studied. It has been shown that anorexigenic activity of the compounds investigated depends significantly on their structure. For the first time the compounds, which in low doses (2 mg/kg) decrease food intake and appetite in rats, have been found. A high anorexigenic activity of the compounds studied is expressed in reliable decrease (2-3 times) of the volume of the liquid food taken by rats compared to the control group. The most active compound 2, with the atom of m-chlorine as a substituent in the benziliden fragment of the molecule, reduced the volume of the liquid food taken in 5 times compared to the control. The research conducted testifies that the orexigenic effect as a side for majority of benzodiazepines is absent in this range. The compounds investigated are with a low toxicity ( $LD_{50} > 500$  mg/kg).

УДК 615.015.11:547.7.9

## ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИС-3-АРИЛИДЕН(ГЕТАРИЛИДЕН)-1,2-ДИГИДРО-3Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНОВ НА АППЕТИТ КРЫС

А.А.Казакова, В.В.Годован, Т.Л.Карасева

Изучено влияние на пищевое поведение и аппетит 10-ти новых производных цис-3-арилиден(гетарилиден)-1,2-дигидро-3н-1,4 бенздиазепин-2-онов. Показано, что анорексигенная активность изученных соединений существенно зависит от их структуры. Впервые обнаружены в данном ряду соединения, которые в низких дозах (2 мг/кг) снижают аппетит крыс по методу “Анорексия”. Высокая анорексигенная активность изученных соединений выражается в достоверном, по сравнению с контрольной группой, снижении (в 2-3 раза) объема взятой жидкой пищи крысами. Наиболее активное соединение 2 (с атомом хлора в мета-положении в качестве заместителя в бензилиденовом фрагменте молекулы) в 5 раз уменьшало объем взятой жидкой пищи по сравнению с контролем. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что в данном ряду орексигенный эффект, как побочный для большинства бенздиазепинов, отсутствует. Исследуемые соединения относятся до малотоксичных ( $LD_{50} > 500$  мг/кг).



---

UDC 615.28:615.454:616.31:581.135.51:582.883  
THE STUDY OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY  
OF A DENTAL GEL WITH ESSENTIAL OILS

O.V.Lebedynets, O.P.Strilets, I.I.Baranova

The creation of new antimicrobial medicines for prevention and treatment of diseases of the periodontium is a promising direction in stomatology. A modern gel base for a dental medicine has been developed by the structural and mechanical and technological research. The microbiological research of the samples of dental gels containing essential oils of tea tree and/or eucalyptus in different concentrations (1 and 2%) have been conducted. The antimicrobial activity of the experimental samples has been studied in relation to gram-positive (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), gram-negative (*Escherichia coli*) cultures and *Candida albicans*. The synergistic bactericidal action of essential oils has been found in relation to *Staphylococcus aureus* and of *Candida* fungi. Based on the results obtained a gel sample with essential oils of tea tree and eucalyptus with the concentration of 2% in its composition has been chosen for further research with the purpose of creation of a dental medicine for treating diseases of the periodontium.

---

УДК 615.28:615.454:616.31:581.135.51:582.883  
ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ С ЭФИРНЫМИ  
МАСЛАМИ

О.В.Лебединец, О.П.Стрилец, И.И.Баранова

Перспективным направлением в стоматологии является создание новых антимикробных препаратов для профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта. С помощью структурно-механических и технологических исследований разработана современная гелевая основа для стоматологического препарата. Проведены микробиологические исследования образцов стоматологических гелей с содержанием эфирных масел чайного дерева и/или эвкалипта в разных концентрациях (1 и 2%). Изучена антимикробная активность экспериментальных образцов по отношению к грамположительным (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), грамотрицательным (*Escherichia coli*) культурам и дрожжеподобному грибу рода *Candida* (*Candida albicans*). Выявлено синергичное бактерицидное действие эфирных масел относительно золотистого стафилококка и гриба рода *Candida*. На основании полученных результатов выбран образец геля с содержанием масел чайного дерева и эвкалипта в концентрации по 2% для дальнейших исследований с целью создания стоматологического препарата для лечения заболеваний пародонта.

---

UDC 615.012:542.9+615.272+615.276  
COMPOSITIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE WITH GLUCOSAMINE ACETYLSALICYLATE AND THEIR INFLUENCE ON GLYCOSAMINOGLYCANS METABOLISM

S.M.Osadchenko

The results of the biochemical research of metabolism changing, accumulation of articular cartilage matrix macromolecules and inflammatory tests in experimental animals with the model of corticosteroidal dystrophy of the connective tissue under the influence of therapy with glucosamine hydrochloride and glucosamine acetylsalicylate compositions in 2:1; 1:1 & 1:2 by weight in the dose of 100 mg/kg are presented. It has been found that these compositions in the ratios of 2:1 and 1:1 showed a strong anti-arthritis effect, however, the composition with the given components in the ratio of 1:2 was much less active. On the basis of the research results the composition of glucosamine hydrochloride with glucosamine acetylsalicylate in the ratio of 1:1 by weight has been recommended as the main one for creating a new anti-arthritis medicine.

---

УДК 615.012:542.9+615.272+615.276  
КОМПОЗИЦИИ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ГЛЮКОЗАМИНА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛАТОМ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ

С.М.Осадченко

Представлены результаты биохимического исследования изменения метаболизма и накопления макромолекул матрикса суставного хряща, а также воспалительных тестов у экспериментальных животных с моделью кортикостероидной дистрофии соединительной ткани под влиянием лечения композициями глюкозамина гидрохлорида с глюкозамина ацетилсалицилатом 2:1; 1:1 и 1:2 по массе в дозе 100 мг/кг. Отмечено, что в соотношениях 2:1 и 1:1 указанные композиции оказывали выраженный противоартрозный эффект, композиция с соотношением данных компонентов 1:2 была значительно менее активной. На основании результатов исследований в качестве базовой для создания нового противоартрозного препарата рекомендована композиция глюкозамина гидрохлорида с глюкозамина ацетилсалицилатом в соотношении 1:1 по массе.

---

UDC 618.11-002.2-06:618.256]-092.9**THE EFFECT OF CHRONIC OVARY INFLAMMATION ON SUPEROVULATION INDUCTION AND OOCYTE AND EMBRYO QUALITY IN MICE**

N.G.Gryshchenko

Chronic inflammation of pelvic organs is one of the most common causes of reproductive disorders. The results of infertility treatment with assisted reproductive techniques (ART) in patients of this group are not high enough. Presumably, chronic inflammation may worsen the results of superovulation induction by exogenous gonadotropins, the number and quality of oocytes and embryos. An important problem is to study the pathogenic mechanisms of reproductive disorders in patients with infertility caused by chronic pelvic diseases. Understanding of mechanisms reducing the effectiveness of infertility treatment should specify the search direction of pathogenetic treatment methods. The effect of chronic inflammation of ovaries on the results of superovulation induction, oocyte and embryo quality in mice has been studied. Chronic ovary inflammation in mice has been shown to affect significantly the results of superovulation. The quantity of oocytes, zygotes and 2-cell embryos decrease significantly in mice with experimental ovary inflammation. There was also a trend towards deterioration of the morphology of embryos in inflammation. These data suggest that chronic inflammation in pelvis has a negative impact on the ART outcome. The search for pathogenetic treatment aimed at improving ART results in infertility of inflammatory origin should be performed.

---

UDC 615.22.615.322**THE STUDY OF ANTIATHEROGENIC AND ANGIO-PROTECTIVE EFFECT OF VENOTON CAPSULES IN HYPERVITAMINOSIS D MODEL**

Yu.O.Tomashevskaya, L.V.Yakovleva, L.V.Gladkova, I.V.Trutaev

The results of studying angioprotective (antiatherogenic, hypolipidemic) and anti-oxidative action of Venoton capsules on the experimental model of hypervitaminosis D comparing to Eskuvit tablets. In the conditions of hypervitaminosis D Venoton corrected the disordered metabolic processes and showed antitoxic properties. A comparative analysis of pharmacotherapeutic efficacy of Venoton capsules and Eskuvit tablets has been conducted for the most informative indices in the conditions of hypervitaminosis D, as well as peculiarities of their action on calcium exchange, lipid metabolism and the system of lipid peroxidation and anti-oxidant system in laboratory animals has been evaluated. It allowed to determine the most marked angioprotective (antiatherogenic, hypolipidemic) and anti-oxidative action of Venoton capsules. The pharmacological activity of Venoton capsules is provided by the complex composition of biologically active substances of seven medicinal plants, while a dry extract of chesnut fruit as a monocomponent in the composition of Eskuvit tablets cannot provide such intensity and comprehensive pharmacological action.

---

УДК 618.11-002.2-06:618.256]-092.9**ОСОБЕННОСТИ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ, КОЛИЧЕСТВЕННАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯЙЦЕКЛЕТОК И ЭМБРИОНОВ У МЫШЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ РЕАКТИВНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ ЯИЧНИКОВ**

Н.Г.Грищенко

Актуальной проблемой современной репродуктологии является изучение патогенетических механизмов нарушения репродуктивной функции с целью увеличения эффективности лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациентов с бесплодием воспалительного генеза. Целью настоящего исследования было изучение влияния реактивного хронического воспаления яичников на результаты индукции суперовуляции, количественные и качественные характеристики ооцитов и эмбрионов у мышей в эксперименте. Показано, что хроническое воспаление яичников у самок мышей оказывает выраженное влияние на результаты индукции суперовуляции, при этом существенно снижается количество ооцитов, зигот и 2-клеточных эмбрионов, а также отмечается тенденция к ухудшению морфологии эмбрионов. Полученные данные свидетельствуют о том, что хронический воспалительный процесс в малом тазу оказывает негативное влияние на результаты ВРТ. Необходим поиск патогенетических способов терапии, направленных на улучшение результатов лечения при бесплодии воспалительного генеза.

---

УДК 615.22.615.322**ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИАТЕРОГЕННОГО И АНГИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ КАПСУЛ "ВЕНОТОН" НА МОДЕЛИ ГИПЕРВИТАМИНОЗА D**

Ю.А.Томашевская, Л.В.Яковлева, Л.В.Гладкова, И.В.Трутаев

Представлены результаты изучения ангиопротекторного (противоатерогенного, гиполлипидемического) и антиоксидантного действия капсул "Венотон" на экспериментальной модели гипervитаминоза D в сравнении с таблетками "Эскувит". В условиях гипervитаминоза D препарат "Венотон" корректировал нарушенные метаболические процессы и проявлял антиоксидантные свойства. Проведенный сравнительный анализ фармакотерапевтической эффективности капсул "Венотон" и таблеток "Эскувит" по наиболее информативным показателям в условиях гипervитаминоза D, а также оценка особенностей их воздействия на обмен кальция, липидный обмен и систему ПОЛ-АОС у лабораторных животных позволили определить более выраженные ангиопротекторное (противоатерогенное, гиполлипидемическое) и антиоксидантное действие капсул "Венотон". Фармакологическая активность капсул "Венотон" обеспечена комплексным составом биологически активных веществ семи лекарственных растений, в то время как сухой экстракт плодов каштана конского обыкновенного как монокомпонент в составе таблеток "Эскувит" не может обеспечить такой выраженности и всестороннего фармакологического действия.

---

UDC 547.459.5:615.276:615.211:616-001.18  
THE SCREENING OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE AS A FRIGOPROTECTOR

Ye.V.Bondarev, S.Yu.Shtrygol

The article is devoted to the screening of glucosamine hydrochloride as a medicine with the frigoprotective action. The experimental studies were conducted in white mice. The frigoprotective effect of glucosamine hydrochloride was studied on a model of acute general cooling. The substance studied was injected in doses of 15-50 mg/kg as an intraperitoneal solution. Acetylsalicylic acid in the dose of 250 mg/kg and bemetyl in the dose of 50 mg/kg were selected as reference medicines with the frigoprotective action. It has been found that glucosamine on the model of acute general cooling revealed a pronounced frigoprotective effect as it proved by the increase in the lifetime of the animals studied. The results obtained allow to suppose that application of glucosamine hydrochloride would be perspective in further clinical practice of cold trauma treatment.

---

UDC 616.72:612.398.145.3:611.08  
CONTRIBUTION OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE TO THE SUMMARY EFFECT OF ITS COMBINATIONS WITH PARACETAMOL IN THE COLLAGEN METABOLISM IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL ANIMALS WITH CORTICOSTEROIDAL DYSTROPHY OF THE CONNECTIVE TISSUE  
V.O.Tulyakov

The article shows that the treatment of experimental animals with corticosteroidal dystrophy of the connecting tissue by paracetamol in the range of doses 5-20 mg/kg, and as well as by combinations of glucosamine hydrochloride with paracetamol in the ratio range of 8:1-1:1 in the dose of 50 mg/kg resulted in a positive effect on metabolism of collagen, and it testifies the presence of paracetamol, as well as the abovementioned combinations with the chondroprotective effect. The comparative analysis of biochemical indexes of collagen metabolism in white rats with corticosteroidal dystrophy treated by combinations of glucosamine hydrochloride with paracetamol in the ratio range of 8:1-1:1 in the dose of 50 mg/kg, as well as similar animals treated with paracetamol only in the appropriate doses has demonstrated that addition of glucosamine hydrochloride in the therapeutic schemes of animals, including paracetamol, did not cause substantial changes in the course of renewal processes of the "collagen — hydroxyproline" system metabolism of the connecting tissue damaged by the excessive doses of corticosteroidal hormones.

---

УДК 547.459.5:615.276:615.211:616-001.18  
СКРИНИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА ФРИГОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ  
Е.В.Бондарев, С.Ю.Штриголь

Статья посвящена скрининговому исследованию глюкозамина гидрохлорида в качестве средства фригопротекторного действия. Экспериментальные исследования проведены на белых мышах. Фригопротекторное действие глюкозамина гидрохлорида изучали на модели острого общего охлаждения. Исследуемое вещество вводили в дозах 15-50 мг/кг в виде раствора внутривенно. Референт-препаратами по фригопротекторному действию выбраны ацетилсалициловая кислота в дозе 250 мг/кг и бемитил 50 мг/кг. Установлено, что глюкозамин на модели острого общего охлаждения проявил выраженное фригопротекторное действие, о чем свидетельствует увеличение времени жизни исследуемых животных. Полученные результаты позволяют предположить, что последующее использование глюкозамина гидрохлорида в клинических условиях способно значительно улучшить эффективность лечения холодовой травмы.

---

УДК 616.72:612.398.145.3:611.08  
ВКЛАД ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА В ОБЩИЙ ЭФФЕКТ ЕГО КОМБИНАЦИЙ С ПАРАЦЕТАМОЛОМ В ОБМЕН КОЛЛАГЕНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ДИСТРОФИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ  
В.А.Туляков

Показано, что лечение экспериментальных животных с кортикостероидной дистрофией соединительной ткани парацетамолом в интервале доз 5-20 мг/кг, а также комбинациями глюкозамина гидрохлорида с парацетамолом в интервале соотношений 8:1-1:1 в дозе 50 мг/кг приводило к позитивному эффекту на метаболизм коллагена, что свидетельствует о наличии у парацетамола, а также указанных комбинаций хондропротекторного эффекта. Сравнительный анализ биохимических показателей метаболизма коллагена у белых крыс с кортикостероидной дистрофией, леченных комбинациями глюкозамина гидрохлорида с парацетамолом в интервале соотношений 8:1-1:1 в дозе 50 мг/кг, а также аналогичных животных, которые получали в качестве лечения только парацетамол в соответствующих дозах, показал, что дополнение глюкозамина гидрохлоридом схемы лечения животных, включавшей в себя парацетамол, не приводило к существенным изменениям в протекании процессов восстановления метаболизма системы "коллаген-гидроксипролин" соединительной ткани, поврежденной избыточными дозами кортикостероидных гормонов.

UDC 615.1:615.322:615.276

## THE STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC ACTION OF A DENSE EXTRACT FROM WARTY BIRCH LEAVES

L.V.Yakovleva, N.S.Chorna, T.K.Yudkevich

The anti-inflammatory activity of a dense extract from warty birch leaves (DEWBL) has been studied in the models of vinegar ulcers on the skin of rats, Carrageenan-induced and zymosan-induced edema of the rat's paw and wadding granuloma, and the analgesic activity has been studied in the model of vinegar "squirms" in mice in the dose of 7 mg/kg comparing to "Kanefron®H" in the dose of 20 mg/kg and classical anti-inflammatory medicines — "Ortophen-Health" tablets in the dose of 8 mg/kg and "Fedin-20" capsules in the dose of 20 mg/kg. The anti-inflammatory activity of the extract studied was revealed in the phases of alteration and exudation, but this effect was absent in the phase of proliferation. The research of the influence of DEWBL on the exsudative phase in the model of Carrageenan-induced edema of rat's paw indicates indirectly the suppression of kinines release, and the study in the model of zymosan-induced edema shows a moderate suppression of leukotrienes release. By its anti-inflammatory action a dense extract from warty birch leaves exceeds "Kanefron®H" dragee and yields to the reference medicines. The study of the analgesic action shows that DEWBL possesses a rather high analgesic effect comparing to "Kanefron®H", but yields to "Ortophen-Health" tablets.

UDC 615.23.099:616.23/.24

## RESEARCH OF ACUTE TOXICITY OF "COMBITUSSIN" EFFERVESCENT TABLETS FOR PULMONOLOGY

V.D.Lukyanchuk, D.S.Kravets, I.I.Basakina, D.I.Dmitrievsky

The results of the complex toxicometrical research of a new medicine "Combitussin" on the basis of salbutamol sulphate, ambroxol hydrochloride, acetylcystein, anise oil and ascorbic acid in the form of effervescent tablets are presented in the article. The data obtained testify that when introducing the medicine investigated in the doses of 2000 mg/kg, 5000 mg/kg and 10000 mg/kg death of animals was not observed. The results of monitoring of clinical manifestations indicate that after administration of the medicine in the doses mentioned above no disorders of the central and vegetative nervous system, as well as the symptoms characteristic of the cardiovascular insufficiency have not been revealed. It has been found that the medicine under research belongs to toxicity class V "Practically nontoxic substances" ( $LD_{50} > 10000$  mg/kg) according to the classification of Sidorov K.K., and it indicates its practically complete safety in the conditions of a short-term effect on the animal's organism. Its also proves expediency and perspectivity of the further research for the purpose of developing a medicine for using it in the therapy of pulmonological diseases.

УДК 615.1:615.322:615.276

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ БОРОДАВЧАТОЙ

Л.В.Яковлева, Н.С.Чорна, Т.К.Юдкевич

На моделях уксуснокислых язв на коже крыс, каррагенинового и зимозанового отека стопы крыс и ватной гранулемы изучали противовоспалительную активность, а на модели уксуснокислых "корчей" у мышей изучали анальгетическую активность густого экстракта листьев березы бородавчатой (ГЭЛББ) в дозе 7 мг/кг в сравнении с препаратом "Канефрон®Н" в дозе 20 мг/кг и классическими противовоспалительными препаратами таблетками "Ортофен-Здоровье" в дозе 8 мг/кг и капсулами "Федин-20" в дозе 20 мг/кг. Отмечено противовоспалительную активность исследуемого экстракта в фазах альтерации и экссудации и отсутствие эффекта в фазе пролиферации. Исследование влияния ГЭЛББ на экссудативную фазу на модели каррагенинового отека стопы крыс опосредовано указывает на подавление освобождения кининов, а на модели зимозанового отека — на умеренное подавление освобождения лейкотриенов. Густой экстракт листьев березы бородавчатой по противовоспалительному действию превосходит драже "Канефрон®Н" и уступает эталонным препаратам. Изучение анальгетического действия указывает на то, что ГЭЛББ на уровне драже "Канефрон®Н" оказывает достаточно высокий обезболивающий эффект, но уступает таблеткам "Ортофен-Здоровье".

УДК 615.23.099:616.23/.24

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК "КОМБИТУССИН" ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

В.Д.Лукьянчук, Д.С.Кравец, И.И.Басакина, Д.И.Дмитриевский

Представлены результаты комплексного токсикометрического исследования нового лекарственного средства "Комбитуссин" на основе салбутамола сульфата, амброксола гидрохлорида, ацетилцистеина, масла анисового и кислоты аскорбиновой в форме шипучих таблеток. Полученные данные свидетельствуют, что при введении препарата в дозах 2000 мг/кг, 5000 мг/кг и 10000 мг/кг гибели животных не наблюдалось. Результаты мониторинга клинических проявлений указывают на то, что после введения препарата в приведенных выше дозах каких-либо нарушений со стороны центральной и вегетативной нервной системы, а также симптомов, которые характеризуют сердечно-сосудистую недостаточность, не обнаружено. Установлено, что исследуемый препарат по классификации К.К.Сидорова относится к V классу токсичности "Практически нетоксичные вещества" ( $LD_{50} > 10000$  мг/кг), что указывает на его практически полную безопасность в условиях кратковременного воздействия на организм животных и подчеркивает целесообразность, а также обосновывает перспективность дальнейших исследований с целью создания лекарственного препарата для использования в терапии бронхолегочных заболеваний.



---

UDC 615.015.23:615.21/26:577.175.14

## PECULIARITIES OF THE NOOTROPIC EFFECT OF ANTAGONIST OF INTERLUKIN-1 RECEPTORS

K.G.Shchokina

The results of the experimental research of peculiarities of the nootropic activity of the recombinant antagonist of interleukin-1 receptors (ARIL-1), namely of the anti-alcoholic and anti-amnestic activity. It has been found that ARIL-1 shows the expressed dose-independent anti-amnestic effect that exceeds the action of pyracetam in 1.3 times on the model of the scopolamine amnesia. The combination of anti-amnestic and anti-inflammatory activities of ARIL-1 gives the reason to expect the efficiency in Alzheimer's disease. On the model of the narcotic dream ARIL-1 reveals the expressed anti-alcoholic effect that exceeds the action of the reference medicine in 2.7 times. The results of the research conducted confirm the presence of the nootropic properties of ARIL-1, by which it exceeds pyracetam, and proves the expediency of the further study of ARIL-1 as a nootropic medicine.

---

УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14

## ОСОБЕННОСТИ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1

Е.Г.Щекина

Приведены результаты экспериментального изучения особенностей ноотропной активности рекомбинантного антагониста рецепторов интерлейкина-1 (АРИЛ-1), а именно, антиалкогольной и антиамнестической активности. Установлено, что на модели скополаминовой амнезии АРИЛ-1 проявляет выраженный дозозависимый антиамнестический эффект, превосходящий действие пирацетама в 1,3 раза. Сочетание антиамнестической и противовоспалительной активности АРИЛ-1 дает основание ожидать эффективность при лечении болезни Альцгеймера. На модели наркотического сна АРИЛ-1 проявляет выраженный антиалкогольный эффект, в 2,7 раза превышающий действие референс-препарата. Результаты проведенных исследований подтверждают наличие у АРИЛ-1 ноотропных свойств, по которым он превышает пирацетам, и доказывают целесообразность дальнейшего изучения АРИЛ-1 в качестве ноотропного средства.

---

UDC 615.272.4:615.451.1:616.5-002

## THE STUDY OF EFFICIENCY OF A NEW OINTMENT IN THE NON-ALLERGIC CONTACT DERMATITIS MODEL

L.V.Yakovleva, O.V.Tkachova

The specific activity of a new combined ointment, which active components are the extract of oak bark and the essential oil of coriander, has been studied in the model of non-allergic contact dermatitis in rats. Algofin ointment, being the analogue by the medicinal form, pharmacological action and the composition of natural components, was as a reference medicine. The new combined ointment has been found to promote the reliable decrease of inflammation, intensity of damage, thickness of a skin fold and renewal of biochemical indexes. By the effect on biochemical indexes the new ointment is equal to efficiency of the reference medicine, and by its anti-inflammatory action the new medicine was higher than the reference medicine - Algofin ointment. The more expressed anti-inflammatory action of the new ointment is caused by synergism of anti-oxidative and membrane-stabilizing activity of its active substances and its emulsion base. The results obtained prove the expediency of the new combined ointment application for local treatment of non-allergic inflammatory diseases of the skin.

---

УДК 615.272.4:615.451.1:616.5-002

## ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОЙ МАЗИ НА МОДЕЛИ НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТА

Л.В.Яковлева, О.В.Ткачева

На модели неаллергического контактного дерматита у крыс изучена специфическая активность новой комбинированной мази, действующими компонентами которой являются экстракт коры дуба и эфирное масло кориандра. Препаратом сравнения служила мазь "Альгофин" — аналог по лекарственной форме, природному происхождению действующих веществ и фармакологическому действию. Установлено, что новая комбинированная мазь способствовала достоверному снижению воспаления, интенсивности поражения, толщины кожной складки и восстановлению биохимических показателей. По влиянию на биохимические показатели новая мазь равна эффективности препарата сравнения, а по противовоспалительному действию новый препарат превысил активность мази "Альгофин". Более выраженное противовоспалительное действие новой мази обусловлено синергизмом антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности действующих веществ препарата и его эмульсионной основы. Полученные результаты обосновывают целесообразность применения новой комбинированной мази для местного лечения неаллергических воспалительных заболеваний кожи.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”

1. Журнал видається чотири рази на рік українською мовою.

2. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 6 сторінок), присвячені проблемам клінічної фармації. Перевага в опублікуванні надається статтям з клінічної фармакології, фармацевтичної опіки, фармакоекономіки, лабораторної діагностики та біофармацевтичних досліджень. Сторінки журналу надаються також матеріалам з клінічної токсикології, побічної дії ліків та фармакотерапії. Експериментальні роботи з фармакології можуть бути надруковані у випадку розгляду даної проблеми сумісно з клінічними аспектами.

3. Текст статті друкується кеглем №14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва — 3 см, справа — 1 см, зверху та знизу — по 2 см) і починається з таких даних: назви статті, ініціалів та прізвищ всіх авторів, назви організацій, у яких виконана робота, переліку ключових слів (понять) у кількості 4-6.

4. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті:

4.1. Вступ. Містить короткий огляд раніше надрукованих робіт у досліджуваній галузі, зазначається актуальність тематики, мета роботи.

4.2. Матеріали та методи (Пацієнти та методи).

4.3. Результати та їх обговорення. Містять результати досліджень, зроблених автором.

4.4. Висновки.

4.5. Перелік використаної літератури, розташованої за алфавітом (спочатку кирилиця, потім — латинський шрифт).

5. Стаття супроводжується трьома рефератами українською, російською та англійською мовами у вигляді розширеної анотації обсягом 2/3 сторінки машинописного тексту. Реферати повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів.

6. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw 10; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw 10; рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300-600dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см.

7. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

8. Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотній стороні кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.

9. Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення ри-

сунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

10. Список літератури оформляється у відповідності до ДОСТу 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — у відповідності з ДОСТ 7.12-77 та 7.11-78.

10.1. Пристатейний список літератури повинен містити публікації за останні 10 років. Більш ранні публікації допускаються лише в особливих випадках.

10.2. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, а в оглядах — до 50.

10.3. До списку літератури не включаються роботи, які ще не були надруковані.

10.4. Список літератури друкується на окремому аркуші.

10.5. У рукопису відсилки на літературу даються у квадратних дужках згідно зі списком літератури.

10.6. Нумерація джерел у списку літератури здійснюється в алфавітному порядку.

10.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються в хронологічному порядку стосовно дати їх публікацій.

10.8. На кожен роботу у списку літератури повинна бути зроблена відсылка в тексті рукопису.

10.8.1. Якщо стаття написана одним, двома, трьома або чотирма авторами, вказують всіх авторів і розміщують їх прізвища за алфавітом, починаючи з прізвища першого автора.

10.8.2. Якщо стаття написана колективом авторів, яких більше чотирьох, то наводять прізвища трьох авторів, а далі пишуть: “та ін.”.

Приклади: Парновський Б.Л. // *Вісник фармації*. — 1993. — №1(2). — С. 143-145.

Soczewinsky E., Matysik C. // *J. Chromatogr.* — 1986. — Vol. 32, №3. — P. 458-471.

Гринкевич Н.И., Самылина И.А., Ермакова В.А. и др. // *Фармація*. — 1987. — №4. — С. 6-11.

10.8.3. У статтях зі збірників вказують вихідні дані у такій послідовності:

Приклад: Прохватило Е.И. // *Тез. докл. конф. молодых ученых и специалистов, 23-24 апр. 1991 г.* — Х., 1991. — С. 6.

10.8.4. Вихідні дані монографій вказують у такому порядку:

Приклад: Пальм В.А. *Основы количественной теории органических реакций*. — Л.: Химия, 1977. — 359 с.

Андронати С.А. *Гидазепам*. — К.: Наукова думка, 1992. — 200 с.

10.8.5. У монографіях, написаних колективом від двох до чотирьох авторів, вказуються прізвища всіх авторів. Така монографія у бібліографічному списку розміщується в алфавітному порядку за прізвищем першого автора.

Приклад: Ефимов А.С., Германюк Я.Л., Генес С.Г. *Сахарный диабет*. — К.: Здоров'я, 1983. — 224 с.

10.8.6. Монографії, написані колективом більше чотирьох авторів, розміщують у списку літератури за прізвищем першого автора, потім наводять прізвища ще двох авторів, а далі пишуть: “та ін.” Назву книги та її вихідні дані оформляють у відповідності до п. 10.8.4.

10.8.7. У монографіях іноземних авторів, виданих російською мовою, після заголовка книги ставлять двокрапку і вказують прізвище автора та з якої мови зроблено переклад.

10.8.8. Титульних редакторів книг (вітчизняних та іноземних) вказують слідом за заголовком книги через косу риску після слів: “Под ред., Ed., Hrsg.” (відповідно до видань російською, англійською та німецькою мовами). Ініціали проставляють перед прізвищем редактора.

Приклади: *Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. Руководство по анализу органических соединений, в том числе лекарственных веществ: Пер. с нем. / Под ред. А.Б.Томчина. — Л. — ЛО: Химия, 1981. — 621 с.*

*Терапевтический справочник Вашингтонского университета: Пер. с англ. / Под ред. М.Вудли, А.Уэлана. — М.: Практика, 1995. — 832 с.*

10.8.9. При описанні дисертації та автореферату дисертації проставляють послідовно такі вихідні дані:

Приклади: *Тихонов А.И. Разработка технологий и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автореф. дисс. ... д-ра. фарм. наук. — Х., 1983. — 45 с.*

*Коваленко С.М. Синтез, будова та властивості дво- і триланкових ансамблів циклів з термінальними кумариновими ланками: Дис. ... д-ра хім. наук. — Х., 1993. — 452 с.*

10.8.10. Опис авторських свідоцтв і патентів здійснюють у такій послідовності:

Приклади: *А.с. 1489778 СССР, МКИ<sup>3</sup> А 61 К 31/425 //Открытия. Изобретения. — 1989. — №24.*

*Пат. 1741, Україна, МКИ<sup>3</sup> А 61 К 35/64. — Оpubл. 25.10.94. — Бюл. №3.*

10.8.11. Опис депонованих рукописів здійснюють таким чином:

Приклад: *Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Костина Т.А. //Деп. в УкрНИИНТИ 19.02.90. №266-Ук90 (Харьк. гос. фарм. ин-т). — Х., 1990. — 4 с.*

11. Усі матеріали подаються до редакції у двох екземплярах і супроводжуються експертним висновком, який дозволяє відкрити публікацію. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами.

12. Стаття супроводжується направленням від організації, в якій виконана робота, на ім'я головного редактора.

13. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування, номери телефонів і факсів, E-mail.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.

15. Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.

16. До друкованого варіанту статті (2 екз.) додається електронна копія на дискеті у форматі MS Word.



## ЗМІСТ

ЗАСТОСУВАННЯ РОЗИГЛІТАЗОНУ І ТІОТРИАЗОЛІНУ З МЕТОЮ ПОДОЛАННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ О.М.Нальотова . . . . .	3-7
ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАДОВОЛЕНOSTІ СЛУХАЧІВ КУРСІВ ВІД НАВЧАННЯ З КОСМЕТОЛОГІЇ Ж.Ібрагім, Ст.Георгієв, Зл.Димитрова, Д.Димитров . . . . .	8-10
<b>ФАРМАКОКІНЕТИКА</b>	
ФАРМАКОКІНЕТИКА <sup>14</sup> С-МАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ В ОРГАНІЗМІ БІЛИХ МИШЕЙ М.Я.Головенко, І.Ю.Борисюк, О.Б.Ліхота . . . . .	12-18
ДІАГНОСТИКА ОТРУЄНЬ ТРАЗОДОНОМ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ СУДОВО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ С.В.Баюрка, С.А.Карпушина . . . . .	19-22
<b>ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	
ВИВЧЕННЯ ШКІРНО-ПОДРАЗНЮВАЛЬНОЇ ТА СЕНСИБІЛІЗУЮЧОЇ ДІЇ АНТИМІКОТИЧНИХ ГЕЛІВ Л.В.Яковлева, Н.С.Чорна, О.Б.Леницька, Н.П.Половко . . . . .	24-27
ВПЛИВ ПОХІДНИХ ЦИС-3-АРИЛІДЕН(ГЕТАРИЛІДЕН)-1,2-ДИГІДРО-3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ НА АПЕТИТ ЩУРІВ А.А.Казакова, В.В.Годован, Т.Л.Карасьова . . . . .	28-30
ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ З ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ О.В.Лебединець, О.П.Стрілець, І.І.Баранова . . . . .	31-33
КОМПОЗИЦІЇ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ГЛЮКОЗАМІНУ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛАТОМ ТА ЇХ ВПЛИВ НА МЕТАБОЛІЗМ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ С.М.Осадченко . . . . .	34-37
ОСОБЛИВОСТІ ІНДУКЦІЇ СУПЕРОВУЛЯЦІЇ, КІЛЬКІСНА І МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЯЙЦЕКЛІТИН ТА ЕМБРІОНІВ У МИШЕЙ З ХРОНІЧНИМ РЕАКТИВНИМ ЗАПАЛЕННЯМ ЯЄЧНИКІВ М.Г.Грищенко . . . . .	38-41
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИАТЕРОГЕННОЇ ТА АНГІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ КАПСУЛ "ВЕНОТОН" НА МОДЕЛІ ГІПЕРВІТАМІНОЗУ D Ю.О.Томашевська, Л.В.Яковлева, Л.В.Гладкова, І.В.Трутаєв . . . . .	42-46
СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ЯКОСТІ ЗАСОБУ ФРІГОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ Є.В.Бондарев, С.Ю.Штриголь . . . . .	47-49
ВКЛАД ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ЗАГАЛЬНИЙ ЕФЕКТ ЙОГО КОМБІНАЦІЙ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ОБМІН КОЛАГЕНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН З КОРТИКОСТЕРОЇДНОЮ ДИСТРОФІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В.О.Туляков . . . . .	50-53
ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНАЛГЕТИЧНОЇ ДІЇ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ Л.В.Яковлева, Н.С.Чорна, Т.К.Юдкевич . . . . .	54-57
ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК "КОМБІТУСИН" ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ПУЛЬМОНОЛОГІЇ В.Д.Лук'янчук, Д.С.Кравець, І.І.Басакіна, Д.І.Дмитрієвський . . . . .	58-61

ОСОБЛИВОСТІ НООТРОПНОЇ ДІЇ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 К.Г.Щокіна .....	62-65
ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НОВОЇ МАЗІ НА МОДЕЛІ НЕАЛЕРГІЧНОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТУ Л.В.Яковлева, О.В.Ткачова .....	66-70
РЕФЕРАТИ .....	72-79
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ "КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ" .....	80-81

## CONTENTS

APPLICATION OF ROSIGLITAZONE AND THIOTRIAZOLINE WITH THE PURPOSE OF OVERCOMING OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION O.M.Nalyotova .....	3-7
RESEARCH OF THE SATISFACTION OF THE STUDENTS FROM THE TRAINING COURSE IN COSMETOLOGY Zh.Ibrahim, St.Georgiev, Zl.Dimitrova, D.Dimitrov .....	8-10
PHARMACOKINETICS OF <sup>14</sup> C-BUTYRIC ACID IN WHITE MICE M.Ya.Golovenko, I.Yu.Borisyuk, O.B.Likhota .....	12-18
DIAGNOSIS OF TRAZODONE POISONINGS BY THE RESULTS OF FORENSIC AND TOXICOLOGICAL INVESTIGATION OF BIOLOGICAL MATERIAL S.V.Bayurka, S.A.Karpushina .....	19-22
STUDY SKIN-IRRITATING AND SENSIBILIZING ACTION OF ANTIMYCOTIC GELS L.V.Yakovleva, N.S.Chorna, O.B.Lenyska, N.P.Polovko .....	24-27
THE INFLUENCE OF CIS-3-ARILIDEN(HETARILIDEN)-1,2-DIHYDRO- 3H-1,4-BENZODIAZEPINE-2-ONES DERIVATIVES ON RATS' APPETITE A.A.Kazakova, V.V.Godovan, T.L.Karasyova .....	28-30
THE STUDY OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF A DENTAL GEL WITH ESSENTIAL OILS O.V.Lebedynets, O.P.Strilets, I.I.Baranova .....	31-33
COMPOSITIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE WITH GLUCOSAMINE ACETYSALICYLATE AND THEIR INFLUENCE ON GLYCOSAMINOGLYCANS METABOLISM S.M.Osadchenko .....	34-37
THE EFFECT OF CHRONIC OVARY INFLAMMATION ON SUPEROVULATION INDUCTION AND OOCYTE AND EMBRYO QUALITY IN MICE M.G.Gryshchenko .....	38-41
THE STUDY OF ANTIATHEROGENIC AND ANGIOPROTECTIVE EFFECT OF VENOTON CAPSULES IN HYPERVITAMINOSIS D MODEL Yu.O.Tomashevskaya, L.V.Yakovleva, L.V.Gladkova, I.V.Trutayev .....	42-46

## СОДЕРЖАНИЕ

ПРИМЕНЕНИЕ РОЗИГЛИТАЗОНА И ТИОТРИАЗОЛИНА С ЦЕЛЬЮ ПРЕОДОЛЕНИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ Е.Н.Налётова .....	3-7
ИССЛЕДОВАНИЕ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ОТ ОБУЧЕНИЯ СЛУШАТЕЛЕЙ КУРСОВ ПО КОСМЕТОЛОГИИ Ж.Ибрагим, Ст.Георгиев, Зл.Димитрова, Д.Димитров .....	8-10
ФАРМАКОКИНЕТИКА <sup>14</sup> C-МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В ОРГАНИЗМЕ БЕЛЫХ МЫШЕЙ Н.Я.Головенко, И.Ю.Борисюк, Е.Б.Лихота .....	12-18
ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ ТРАЗОДОНОМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СУДЕБНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА С.В.Баяурка, С.А.Карпушина .....	19-22
ИЗУЧЕНИЕ КОЖНО-РАЗДРАЖАЮЩЕГО И СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКОТИЧЕСКИХ ГЕЛЕЙ Л.В.Яковлева, Н.С.Черная, О.Б.Леницкая, Н.П.Половко .....	24-27
ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИС-3-АРИЛИДЕН(ГЕТАРИЛИДЕН)-1,2-ДИГИДРО- 3Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНОВ НА АППЕТИТ КРЫС А.А.Казакова, В.В.Годован, Т.Л.Карасева .....	28-30
ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ С ЭФИРНЫМИ МАСЛАМИ О.В.Лебединец, О.П.Стрилец, И.И.Баранова .....	31-33
КОМПОЗИЦИИ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ГЛЮКОЗАМИНА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛАТОМ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ С.М.Осадченко .....	34-37
ОСОБЕННОСТИ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ, КОЛИЧЕСТВЕННАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯЙЦЕКЛЕТОК И ЭМБРИОНОВ У МЫШЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ РЕАКТИВНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ ЯИЧНИКОВ Н.Г.Грищенко .....	38-41
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИАТЕРОГЕННОГО И АНГИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ КАПСУЛ "ВЕНОТОН" НА МОДЕЛИ ГИПЕРВИТАМИНОЗА D Ю.А.Томашевская, Л.В.Яковлева, Л.В.Гладкова, И.В.Трутаев .....	42-46

THE SCREENING OF GLUCOSAMINE  
HYDROCHLORIDE AS A  
FRIGOPROTECTOR

Ye.V.Bondarev, S.Yu.Shtrygol . . . . . 47-49

CONTRIBUTION OF GLUCOSAMINE  
HYDROCHLORIDE TO THE SUMMARY EFFECT  
OF ITS COMBINATIONS WITH PARACETAMOL IN THE  
COLLAGEN METABOLISM IN THE TREATMENT OF  
EXPERIMENTAL ANIMALS WITH CORTICOSTEROIDAL  
DYSTROPHY OF THE CONNECTIVE TISSUE

V.O.Tulyakov . . . . . 50-53

THE STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY  
AND ANALGESIC ACTION OF A DENSE EXTRACT  
FROM WARTY BIRCH LEAVES

L.V.Yakovleva, N.S.Chorna, T.K.Yudkevich . . . . . 54-57

RESEARCH OF ACUTE TOXICITY OF  
"COMBITUSSIN" EFFERVESCENT TABLETS  
FOR PULMONOLOGY

V.D.Lukyanchuk, D.S.Kravets, I.I.Basakina,  
D.I.Dmitrievsky . . . . . 58-61

PECULIARITIES OF THE NOOTROPIC EFFECT OF  
ANTAGONIST OF INTERLEUKIN-1 RECEPTORS

K.G.Shchokina . . . . . 62-65

THE STUDY OF EFFICIENCY OF A NEW  
OINTMENT IN THE NON-ALLERGIC CONTACT  
DERMATITIS MODEL

L.V.Yakovleva, O.V.Tkachova . . . . . 66-70

СКРИНИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА  
ГИДРОХЛОРИДА В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА  
ФРИГОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ

Е.В.Бондарев, С.Ю.Штриголь . . . . . 47-49

ВКЛАД ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА  
В ОБЩИЙ ЭФФЕКТ ЕГО КОМБИНАЦИЙ С  
ПАРАЦЕТАМОЛОМ В ОБМЕН КОЛЛАГЕНА ПРИ  
ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ  
С КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ДИСТРОФИЕЙ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В.А.Туляков . . . . . 50-53

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО  
И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГУСТОГО  
ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ БОРОДАВЧАТОЙ

Л.В.Яковлева, Н.С.Чорна, Т.К.Юдкевич . . . . . 54-57

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ  
ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК "КОМБИТУССИН"  
ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

В.Д.Лукьянчук, Д.С.Кравец, И.И.Басакина,  
Д.И.Дмитриевский . . . . . 58-61

ОСОБЕННОСТИ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ  
АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1

Е.Г.Щекина . . . . . 62-65

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОЙ МАЗИ НА  
МОДЕЛИ НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОГО КОНТАКТНОГО  
ДЕРМАТИТА

Л.В.Яковлева, О.В.Ткачева . . . . . 66-70

Літературний редактор  
Комп'ютерна верстка  
Перекладач

А.Л. Краснікова  
О.М.Білінська  
О.Ю.Гурко

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет,  
редакція журналу "Клінічна фармація". Тел./факс (57) 706-30-63. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua  
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 40701; для підприємств — 40702

Свідчення про державну реєстрацію серія KB №13192-2076ПР від 14.09.2007 р.

Підписано до друку 10.12.2010 р. Формат 60x84 1/8  
Папір офсетний. Друк офсетний  
Умовн. друк. арк. 9,77. Обліков.-вид. арк. 11,3  
Тираж 160 прим.