

Міністерство охорони здоров'я України
Харківська міська рада Харківської області
Департамент охорони здоров'я
Національний фармацевтичний університет
Навчально-науковий інститут прикладної фармації



Міжнародна дистанційна
науково-практична
конференція

«MODERN APPROACH OF EXPERIMENTAL AND PRECLINICAL PHARMACOLOGY»

(Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ № 896
від 28 грудня 2020 р.)

19/02—

2021

ХАРКІВ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МІСЬКА РАДА ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ
ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЇ ФАРМАЦІЇ

«Modern approach of experimental and preclinical pharmacology»

Матеріали Міжнародної дистанційної
науково-практичної конференції

19 лютого 2021 року
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 896 від 28 грудня 2020 року*

Харків
НФаУ
2021

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
KHARKIV CITY COUNCIL OF KHARKIV REGION
DEPARTMENT OF HEALTHCARE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
EDUCATIONAL AND SCIENTIFIC INSTITUTE OF APPLIED PHARMACY

«Modern approach of experimental and preclinical pharmacology»

Materials of the International Distance
Scientific and Practical Conference

19 February 2021
Kharkiv

*registration certificate UkrISTEI
№ 896 dated December 28, 2020*

Kharkiv
NUPh
2021

Редакційна колегія:

Головний редактор – проф. І. М. Владимірова

Заступник головного редактора – проф. І. В. Кіреєв

Члени редакційної колегії: Л. М. Мовчан, І. В. Боцула, Н. М. Смєлова

«Modern approach of experimental and preclinical pharmacology»: матеріали Міжнар. дист. наук.-практ. конф. (19 лютого 2021 року) – Х. : НФаУ, 2021. – 235 с.

Збірник містить тези доповідей Міжнародної дистанційної науково-практичної конференції «Modern approach of experimental and preclinical pharmacology», де розглядаються сучасні підходи до вивчення фармакологічних активностей, наводяться результати експериментальних та клінічних досліджень, доклінічні фармакологічні дослідження біологічно активних речовин природного і синтетичного походження.

Видання розраховано на широке коло наукових і практичних працівників медицини і фармації.

Відповідальність за зміст наведених матеріалів несуть автори.

Editorial board:

The editor-in-chief - prof. I. M. Vladimirova

Deputy Editor-in-Chief - prof. I. V. Kireyev

Members of the editorial board: L. M. Movchan, I. V. Botsula, N. M. Smelova

«Modern approach of experimental and preclinical pharmacology»: materials International. dist. scientific-practical conf. (February 19, 2021) - Kh. : NUPh, 2021. - 235 p.

The collection contains abstracts of the International distance scientific-practical conference "Modern approach of experimental and preclinical pharmacology", which considers modern approaches to the study of pharmacological activities, results of experimental and clinical studies, preclinical pharmacological studies of biologically active substances of natural and synthetic origin.

The publication is designed for a wide range of scientific and practical workers in medicine and pharmacy.

The authors are responsible for the content of these materials.

УДК 615:616

© НФаУ, 2021

SPECIES OF GALIUM L. GENUS AS PROMISING ANTICANCER AGENTS

Olga V. Goryacha, Tetiana V. Ilina, Alla M. Kovaleva
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

A cosmopolitan genus *Galium* L. of Rubiaceae Juss. family comprises 659 officially registered species, 145 of which grow in Europe (*Flora Europaea*, 2010). *Galium verum* L. and *Galium aparine* L. are the most widespread species commonly used worldwide as ethnomedicinal plants. According to Hartwell, 1971, *G. verum* was traditionally used in Europe and Northern America for the treatment of cancerous ulcers or breast cancer. In Palestine, an infusion from *Galium aparine* L. leaves is used in Hodgkin lymphoma (Jaradat et al., 2016); *G. aparine* herb is used to treat cancer in Pakistan (Tariq et al., 2017).

The present manuscript is aimed to provide summarized data available in public domain on anticancer activity of *Galium* L. genus species. Also, we focused our attention on individual phytochemicals with an established antitumor activity isolated from *Galium* spp. and/or other plants as a justification for further in-depth research into anticancer activity of species of *Galium* L. genus. In addition, with reference to the results of our previous research into chemotaxonomic studies of *Galium* L. genus (Goryacha, 2013, Ilina, 2013) we intend to estimate a number of *Galium* spp. as potential sources of antitumor phytochemicals.

According to open sources, the following human tumor cell lines were used in anticancer activity studies: Ehrlich Ascites Carcinoma (EAC) cell line; nasopharyngeal carcinoma epithelioid cell line, CNE; non-small-cell lung cancer cell line, A549; colorectal carcinoma cell line, Hct-116; epitheloid cervix carcinoma, HeLa; liver cancer cell line, HepG-2; melanoma cell lines, HT168-M1 and A2058; subline of the ubiquitous keratin-forming tumor cell line, KB; gastric carcinoma cell lines, AGS and MGC-803; lung fibroblast cell line, MRC-5; lung cancer cell line, NCI-H460; colon adenocarcinoma cell lines, HT29 and Caco-2; hypopharyngeal cell line, FaDu; larynx carcinoma cell line, HLaC78; breast cancer cell lines, MDA-MB-231 and MCF7; skin cancer cell lines, SK-MEL-5 and B16F10; leukemia cell line, K562; and immortalized line of T-lymphocyte cells, Jurkat cells.

In EAC cell line, *Galium verum* L. herb aqueous extract purified from polysaccharides showed moderate cytotoxic activity (Goryacha et al., 2013); decoction from *G. verum* leaves was found toxic in HLaC78 and FaDu cell lines, cytotoxicity being influenced by the expression of *p*-glycoprotein (MDR-1) in the carcinoma cell lines. The conclusion was made that decoction from *G. verum* leaves may be useful as a preventive and/or a concomitant therapeutic approach in head and neck cancer (Schmidt et al., 2014). The results obtained by Pashapour et al., 2020 showed cytotoxic activity of the chloroform and petroleum ether fractional extracts of *G. verum* in HepG2 and HT29 cell lines. The chloroform extract showed cytotoxic effects on HT29 but increased the cell

viability of HepG2 cells. The petroleum ether extract had cytotoxic effects on HT29 and HepG2 cell lines and significantly decreased cell viability of both cancer cell lines compared to the control group.

Atmaca et al., 2016, investigated the potential anti-proliferative and apoptotic effect of *G. aparine* methanol extract on MCF-7 and MDA-MB-23 cell lines. The extract was cytotoxic in both cell lines in a concentration and time-dependent manner; the apoptosis was induced in MDA-MB-231 cells; whereas necrosis was induced in MCF-7 cells. The researchers assumed that an induction of non-apoptotic cell death besides apoptotic cell death by *G. aparine* methanol extract may enable the killing of apoptosis resistant breast cancer cells. *Shi et al.*, 2016, showed that *G. aparine* petroleum ether fraction contains mainly daucosterol, β -sitosterol and dibutyl phthalate. Under experimental conditions, these compounds inhibited the proliferation of leukemia cell K562 with dose-effect and time-effect relationship, of which dibutyl phthalate had the strongest activity. *Aslantürk et al.*, 2017, established concentration-dependent cytotoxic/apoptotic effects of ethyl acetate and methanol extracts of *G. aparine* on MCF-7 and Caco-2 cell lines. The authors suggested that *G. aparine* extracts are capable of inhibiting cancer cell growth via apoptosis; they also assumed that alkaloids and saponins are responsible for high cytotoxic effect of ethyl acetate extract on Caco-2 cells, and phenolic compounds present in methanol extract may act selectively on MCF-7.

Amirghofran et al., 2006, found *G. mite* to cause more than 40 % apoptosis in the K562 and Jurkat cells, and produce ladder formation in these cancer cell lines. The results indicated that antitumor activity of *G. mite* was due to apoptosis.

As is shown, *Galium* spp. are promising sources of different classes of biologically active compounds (BACs). In aerial parts, the best-characterized group of BACs are iridoids, reported in more than 80 species. Iridoids are mainly represented by subgroups of asperuloside, loganin and monotropein. *Cameroet et al.*, 2018, reported on anti-angiogenic effects of iridoids from leaves of *G. tunetanum* Lam., namely, asperuloside, geniposidic acid and V1-iridoid inhibited angiogenesis in a dose-dependent manner. In the range of iridoids with established anti-angiogenic activity, all compounds are subsequent products of the same biosynthetic pathway, and we assume that more than 30 *Galium* spp. can be promising sources of iridoids and novel phytosubstances with an anti-angiogenic activity.

The second most abundant group of BACs in *Galium* L. genus are flavonoids, identified in more than 60 species. The dominant are diosmetin, luteolin and apigenin derivatives. *Zhao et al.*, 2011 reported that diosmetin from *G. verum* could inhibit tumor growth and protect tumor-induced apoptosis of the thymus, and the mechanism is closely associated with reduced cell death in the thymus and a Fas-FasL-dependent pathway. Diosmetin-7-O- β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside from *G. verum* could obviously inhibit the proliferation and induce the apoptosis in HepG-2 cells through the modulation of the expression level of bax/bcl-2 mRNA (*Li et al.*, 2013). Based on the given information, app. 20 *Galium*

spp., as plants producing diosmetin and derivatives, thereof merit attention as prospective objects for in-depth phytochemical and specific pharmacological research.

A recent study reported the presence of ursane derivatives in *G. aparine* herb, the dominant compound being euscaphic acid; in the herb of *G. verum* saponins of lupane derivatives were found with lupeol predominant (Ilina *et al.*, 2018). Dai *et al.*, 2019, demonstrated that euscaphic acid reduced cell proliferation and induced apoptosis and cell cycle arrest by suppressing the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway, which is related to cell activities such as proliferation, migration, and invasion. In the study by Pitchai *et al.*, 2014, lupeol induced an effective change in the cell viability of MCF-7 cells via apoptosis, induced cell death, change in cell morphology and population of the cancer cells, whereas normal cells were not affected. In HeLa cells, lupeol exhibited the growth inhibitory activity through induction of S-phase cell cycle arrest and apoptosis (Prasad *et al.*, 2018).

In underground parts, the dominant group of BACs are anthraquinone derivatives of alizarin group, identified in more than 30 species. The most abundant are lucidine, lucidineprimveroside, alizarin, purpurin and rubiadin. The inhibitory activity of hybrids of alizarin and diamide scaffold, and novel alizarin α -aminophosphonate and O-methoxide derivatives against AGS, KB, NCI-H460, HepG-2, A549, MGC-803, Hct-116, CNE and HeLa cells was shown (Ye *et al.*, 2014; Yao *et al.*, 2014; Nguyen *et al.*, 2020), established with alizarin α -aminophosphonate derivatives was induction of apoptosis through a mitochondrion-dependent pathway. In the study by Lajkó *et al.*, 2015, alizarin inhibited growth of MRC-5 cells; purpurin displayed a concentration and time-dependent growth inhibitory effect on A2058 and HT168-M1 cells and significantly reduced their number. Bajpai *et al.*, 2018, reported on activity of xanthopurpurin and lucidin- ω -methyl ether against SK-MEL-5, B16F10, MCF7 and MDA-MB-231 cell lines. More than 15 *Galium* spp. as sources of alizarin and purpurin, as well as other biosynthetically related compounds, can be regarded as candidates for in-depth studies from both phytochemical and pharmacological points of view.

The present mini-review data give a theoretical contribution to a targeted search within *Galium* species as sources of phytochemicals with established anti-angiogenic and antitumor activities, and novel phytosubstances as prospective objects for in-depth phytochemical and pharmacological research.

MAPex A NEW OPEN-SOURCE TOOL FOR LIGAND-BASED MOLECULE ALIGNMENT AND PHARMACOPHORE FEATURE EXTRACTION

Kashkur Y.V., Bizunok N.A.

Belarusian state medical university, Minsk, Belarus

Nowadays known chemical space of small molecules that could be treated as drugs includes more than 100 million compounds. However, there was estimated, that unknown space is much larger and consists of more than 10^{60} in the power of 60 compounds that match the Lipinski rule [1]. The total inability to screen in vitro huge number of compounds leads to the rise of in silico drug discovery era. Fortunately, in the last decades, the computer performance and computational power increased dramatically. It makes the computer-aided drug discovery process convenient and efficient.

The most important part of in silico drug design is high-throughput virtual screening. It could be performed in different ways. One of them is to elucidate pharmacophore and to perform compounds search based on features, extracted from complex of aligned molecules.

Exists two main pharmacophore creation technics: ligand-based and structure-based. While the number of solved 3D protein structures increases each year there are still a lot of targets that are not available for structure-based modelling. Therefore, ligand-based modelling approaches remain attractive for researchers [2].

Most of the tools available for ligand-based pharmacophore creation are commercial (LigandScout, Discovery Studio, MOE, PHASE, etc.) [3]. However, some freely available tools as PharmaGist web server [3] exists too.

MAPex (Molecules Alignment & Pharmacophore features extraction) tool is an open-source project that freely available on GitHub. It is written in python and could be directly used in any in silico drug design pipeline by cloning repository.

MAPex algorithm includes 2 main steps: molecule alignment and pharmacophore features extraction. The algorithm takes as input molecules, represented in SMILES format. One molecule is treated as a reference, other molecules indicated as probes, so they will be aligned on reference, that serves as a template. The molecule could be indicated as a reference based on its activity, Tanimoto similarity index or a number of rigid bounds.

At the beginning of the alignment process number of conformations of each molecule is generated. For conformer generation, we use freely available ETKDG method provided by RDkit [4] Molecule alignment and superimposition step performed by Open3DALIGN [5]. It is a rigid molecule alignment tool that based on MMFF94 partial charges and MMFF94 atom

types. However, a molecule alignment step is an NP-hard problem. While the number of molecules and its conformations rise – increases computational time. For problem optimization, we present a novel genetic algorithm with unique scoring function, chromosome caching and elitism based selection.

On second stage algorithm extracts individual pharmacophore features from each of pre-aligned molecules. Features types that available are hydrogen acceptors, hydrogen donors and hydrophobics. Then features are clustered depending on distance and number of molecules that share the same features at the same position in 3D space. For this purposes, we use DBSCAN clustering algorithm [6].

MAPex tool allows researchers to guess about protein active site structure using information gained from molecules alignment and pharmacophore features extraction. Moreover, pharmacophore-based search for hit identification could be performed relying on pharmacophore spatial representation.

PHYTOTHERAPY DURING PREGNANCY

Kazimova A.U.¹, Aliev A. N.², Yaqubov K. M.³

Azerbaijan Medical University, Department of Pharmacology, Baku^{1,2,3}

Almost 80% of pregnant women in the first three months of conception, and later - during pregnancy suffer from various pathologies and syndromes. Every second woman, at the time of pregnancy, has one or another diagnosis of chronic pathology, sometimes which is a threat of not bearing or aborting pregnancy, and also a threat to the health of the mother and the unborn child. Many drug preparations of the synthetic series have a number of contraindications in pregnancy, but pharmacotherapy and maintaining the body of a pregnant woman with chronic pathology is necessary. Phyto preparations do not cause any side effects and can be prescribed as an independent treatment for a long time, or in combination with other medicines. In this case, medicines, herbs and supplements should be used with extreme caution during pregnancy, since they can lead to disastrous consequences for the mother and fetus. Modern phytotherapy is becoming more common in clinical practice, being an alternative to drug treatment and requires further research.

The results of a number of studies show that from seven different Asian countries (2729 participants), of which 1283 (47.01%) women used one or more medicinal plants during pregnancy. The most commonly used herbal medicines are peppermint (22.8%), aniseed (14.7%), olibanum (12.9%), mixer seeds (12.2%) and ginger (11.5%). Of the 33 identified medicinal herbs, plants were classified as safe for use, five - with caution, eight - potentially dangerous for use during pregnancy. To use of plants with antioxidant effect is considered as an alternative therapeutic strategy for improving oxidative damage in some disease. For example, diabetes is no less important disease during pregnancy and is characterized by complications of both the mother and the fetus, which increase the risk of morbidity, including mortality for pregnant women and their offspring. Medicines such as insulin and oral hypoglycemic drugs are used for pharmacotherapy of diabetes, but regular exercise and adequate diet are important for complex treatment. In addition, alternative therapies, such as medicinal plants, are widely used to reduce diabetes-related hyperglycemia in both pregnant and non-pregnant women. *H. rosa-sinensis* flower extract contains phenolic compounds and flavonoids responsible for its antioxidant activity. In addition, the flowers and leaves of this plant have shown significant hypoglycemic effects in several studies. Afiune LAF et. al (2017) suggested that *H. rosa-sinensis* would have a positive effect on diabetic pregnancy without harmful effects on the mother or fetus. This study demonstrates the beneficial effects of this plant extract in pregnant diabetic rats, both in mothers and in their offspring. Also, no benefit was found in healthy rats. However, these data

cannot be extrapolated to humans, as indiscriminate consumption of *H. rosasinesis* extract can be harmful to healthy people, and the use of this plant should be completely avoided during pregnancy.

With all of this, drugs, herbs and supplements should be used with caution during pregnancy, as they can lead to fatal consequences for mother and fetus [48, 49]. Improper use of herbs or interaction of these herbs with prescription drugs may have unknown effects in pregnancy or cause serious complications in the fetus. The use of medicinal plants has no strict rules, such as modern medicines, but especially during pregnancy causes concern. Phytotherapy during pregnancy can be viewed with adequate therapy, including safe for both the fetus and the mother. But despite a number of positive qualities of herbal therapy in comparison with medicinal substances, they also have disadvantages. Therefore, during pregnancy, the use of herbal therapy as an alternative therapy requires a long and thorough research.

BIOCHEMICAL MANIFESTATIONS OF CHLORPROMAZINE EFFECT IN THE SINGLE AND COMBINE EXPOSURES ON THE MODEL ORGANISM

Khoma V.¹, Martyniuk V.¹, Matskiv T.^{1,2}, Yunko K.¹, Zacik U.¹, Gnatyshyna L.^{1,2}, Stoliar O.¹

¹Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University, Ternopil, Ukraine

²I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Animals are widely used as models for the development and testing of drugs, vaccines, and other biological substances to improve and advance human health. However, the aquatic invertebrates are seldom utilized with this purpose. Despite the bivalve mollusks have particular life style, the sensitivity of their stress and detoxification responses, similarity of apoptotic activities to higher vertebrates and incredible adaptability to various environmental conditions make them powerful model systems to study various aspects of human health from a comparative platform. Concerning their suitability in the studies of neuroleptic effects, it is supported by the utilization of dopamine as the most common neurotransmitters in bivalves.

The aim of this study was to evaluate the response of bivalve mollusk to the Dopamine D₂ receptor antagonist chlorpromazine, the first generation neuroleptic drug. Nowadays, among 197 analyzed substances in hospital wastewater, chlorpromazine belongs to 15 particularly hazardous drugs presented at high concentrations (mg·L⁻¹). Importantly, recently chlorpromazine has been found to have antiviral activity *in vitro* against the influenza virus, HIV and, actually, it is listed among "the most promising molecules for inhibiting coronaviruses in human cells". For the aquatic invertebrates the effect of chlorpromazine was shown in the terms of immobility and population metrics with EC₅₀ = 1.805 mg L⁻¹ for *Daphnia magna*. However, its biochemical responses were not investigated.

Since all organisms including humans are subjected to combine exposures (eco-exposome), we tried to modelling the environmentally realistic impact of chlorpromazine on the organism. We exposed the freshwater mussels *Unio tumidus* to chlorpromazine (Cpz) in the single exposure and in the combination with another common pollutant, glyphosate contained pesticide Roundup (Rn). For this study we utilized sub-chronic duration (14 days) and low environmentally relevant concentrations (17 µg L⁻¹ and 18 µg L⁻¹ corresponding to 56 nM and 40 nM (of glyphosate) for Cpz and Rn respectively). Because the effect of both substances is focused on the metal uptake and homeostasis, this study was devoted to the evaluation of zinc (Zn) concentration within the tissues and its storage in the Zn-buffering proteins

metallothioneins. The indexes of antioxidant activities (superoxide dismutase and catalase (CAT) activities, total antioxidant activity (ABTS test), glutathione level and redox index (GSH/GSSG)) were analyzed. Oxidative injury was evaluated from the producing of lipid peroxidation products (TBARS) and protein carbonyls. Biotransformation system phase I and II were analyzed by the CYP450-related EROD and glutathione *S*-transferase (GST) activities. We also evaluated the indexes of metabolic activity (citrate synthase), lysosomal stability as the sign of vitality, cholinesterase activity to assess the neurotoxicity, and caspase-3 activity as the marker of apoptosis.

In all exposed groups, we indicated the shared signs of hormetic-like responses: the increase of the level of Zn-metallothioneins and total antioxidant activity (by 23-51%); increase of GSH/GSSG ratio, TBARS, protein carbonyls, EROD (by 3 times in Cpz-groups), and citrate synthase activities in RnCpz and Cpz-groups. However, Cpz in the single exposure caused some particular responses that were abolished in the co-exposure. Namely, it did not affect the total level of metallothionein protein, but Cpz depleted the level of Zn in the tissue. This impact on the Zn homeostasis can be expected due to its antagonism with Ca-dependent processes, whereas the cellular entry of Zn is realized through several types of Ca-permeable channels. Only the exposure to Cpz decreased the CAT and GST activity. The inhibition of GST was reported earlier for the effect of chlorpromazine *in vitro*. Moreover, among four tested drugs, chlorpromazine was found to be the best inhibitor for the GST enzyme. Hence, two manifestations, down-regulation of Zn and GST, can be specific for this drug effect. However, both them were abolished in the combine exposure.

Cholinesterase activity increased both in the Cpz and RnCpz groups. The same increase was reported earlier for the cerebrospinal fluid of dog and rabbit under the effect of chlorpromazine. Caspase-3 activity was elevated only in the exposures to RnCpz and Rn, indicating the particular toxicity of Rn. Lysosomal membrane stability was not decreased in all studied exposures attesting the applied concentration as comparatively low.

Summarizing, the selected model allowed us to discover specific responses to Cpz and their partial abolishing in the combine exposure. Discriminant function analysis of the battery of biomarkers separated three sets: Rn- with control, Cpz- and RnCpz-groups indicating the abolishing of individual responses in combine exposure and stressing the benefits of multi-marker expertise.

This work has been granted by the Ministry of Education and Science of Ukraine to Oksana Stoliar (Ukrainian-Lithuanian R&D Project No M19/2020).

APPLICATION OF THE INTERDISCIPLINARY RELATIONS TECHNIQUE AS A COMPONENT OF THE "CASE-STUDY" METHOD FOR FORMATION IN MEDICAL STUDENTS THE PRINCIPLES OF CLINICAL THINKING

Kucher Tetyana

Candidate of Biological Sciences, Zaporizhzhya State Medical University

Nowadays an important and significant task of medical institutions is to improve the future doctors' professional training quality and strengthen the competitiveness of higher medical education. According to the requirements of the state educational standard of higher professional education at the graduate of medical high school as a result of preparation on profile disciplines and courses should be formed medical behavior skills and basics of clinical thinking - competence that prepare solutions to professional problems in providing medical care.

Requirements for the doctor are based on the fact that his professional activity will be based on the application of knowledge about the basic physical, chemical, biological and physiological laws, processes and phenomena in the norm and pathology; rules and methods of work with medical and diagnostic equipment; structure, topography and development of cells, tissues, organs and systems of the body in relation to their normal function and pathology; general laws of origin and development of life, vital functions of the organism and the laws of genetics; main characteristics of drugs and forms, their classification, pharmacodynamics and pharmacokinetics, indications and contraindications to the appointment and use for prevention and treatment.

A more important part of the education of a health worker is the formation of clinical thinking, which is realized through the use of interdisciplinary links in the study of a significant number of vocational disciplines.

To implement the task of improving professional training, use in the process of teaching interdisciplinary links is gaining importance [1,2].

Interdisciplinary learning is a method or set of methods used to teach different disciplines or "combine individual disciplines around common themes, issues or problems." Interdisciplinary connections are expressions of factual connections that are established in the learning process or in the student's mind between different subjects. Interdisciplinary links are a form of the methodological principle of systematization, which determines systemic thinking as the basis of clinical thinking [3,4].

The inclusion of interdisciplinary connections in the educational process adds quality to all the specific components of teaching and learning of students:

- increasing interest in the subjects with which the connection is established, which significantly enriches the motives of learning;
- contributes to the activation of the process of cognition.

All this should be perceived by students as a single complex. Thus, the systematic assimilation of material, the formation of skills and abilities of students is largely ensured by the implementation of interdisciplinary links, which are an important condition for the strength and effectiveness of knowledge.

Interdisciplinary links in higher education play an important role in improving the practical and scientific-theoretical training of students, provide an opportunity to apply the acquired knowledge and skills in both education and future practice. With the help of multilateral interdisciplinary links, the foundation is laid for a comprehensive vision, approach and solution of complex problems of providing timely medical care, the formation of key points of competence of medical students is provided. The content of interdisciplinary links is not limited to the study of concepts common to related subjects [5]. Interdisciplinary links provide an opportunity to combine biomedical and special items and form a coherent system of students' views on the modern scientific picture of medicine. Every teacher of a higher medical educational institution should look for points of contact with the materials of other subjects in his subject. The thematic connection of the studied subjects with other subjects will promote the full mastering of the acquired skills and knowledge necessary for further practical activity.

Study of clinical disciplines impossible without a basic knowledge gained in basic departments. Interdisciplinary links show what is used in fundamental disciplines in the study of a particular topic in clinical departments. The implementation of an interdisciplinary approach in the study of clinical disciplines is considered as a promising method of professional training of students [6].

For example, take a few subjects of biomedical disciplines: pathophysiology and pharmacology and clinical disciplines: anesthesiology and resuscitation, as these items are generalized and integrated. To determine the level of professionalism and competence in most countries, the method of problem-based learning (PBL) is used as a variant of another method - case based learning (CBL), which has become widespread in many medical schools [7]. A study by Asad M.R., Tadvil N.A., Amir K. et al. (2019) showed that students prefer the PBL technique as part of a systemic hybrid curriculum [8]. Problem-based learning (PBL) is a method of "active learning", which is a logical step to promote the synthesis and integration of fundamental knowledge into clinical thinking [9].

The choice of pathophysiology resulted from the fact that not only it occupies one of the leading places in the system of knowledge about the nature of diseases, but also has a high degree of generalization and integration of different knowledge. The method of teaching Case Based Learning (CBL) is more effective in the study of such a subject as pathology (pathophysiology), as it contributes to a deeper study of the unity of the mechanisms of pathological conditions and clinical manifestations of diseases [10].

The studying of pathophysiology contributes to the transformation of individual knowledge of students about the basics of the structure and functioning of the human body into a single system. The thematic construction of this discipline allows us to consider its educational topics as separate "nodes" of systematized knowledge, which are in some connection with each other. In addition, knowledge of the basic concepts of pathophysiology, mechanisms of development of typical pathological processes, mechanisms of cell damage, creates conditions for a more thorough study of senior students of clinical subjects.

Knowledge of pharmacology is an important necessity for the prevention and treatment of diseases. Research performed by VoraMB and Shah CJ. (2015) aimed to elucidate the positive effects of case-based learning compared to a didactic lecture on pharmacology and to assess students' perceptions of CBL. These studies have shown that the emphasis on the formation of critical thinking and arousal of interest in the subject were the positive effects of CBL in teaching the concepts of pharmacology [11].

The application of knowledge in pharmacology will contribute to: 1) assessment of the possibility of using drugs based on ideas about their properties; 2) analysis of the effects that develop when using drugs, taking into account the dosage and their side effects (knowledge of the pharmacokinetic parameters of drugs - the volume of distribution, clearance, half-life); 3) analysis of the effects that develop with the joint use of drugs of different groups. In addition, the establishment of interdisciplinary links allows us to focus on the mechanisms of drugs' side effects.

For example, when studying the topic "Intensive care of various types of shock" the student when choosing a scheme of intensive care must take into account knowledge of pathophysiology (mechanisms of shock, "small" geodynamic profiles, pathogenesis of hypoxia, metabolic pathophysiology, vascular pathophysiology, pathophysiology alkaline balance, cell pathophysiology, etc.), pharmacology (features of the pharmacological action of drugs aimed at restoring BCC, tissue oxygenation, correction of changes in acid-base balance, etc.).

The choice of general approaches to the treatment of cardiovascular system pathology, such as hypertension, is based primarily on knowledge of the mechanisms of interaction of pressor and depressive humoral systems, physiological and pathological reflexes that regulate cardiac output and vascular tone, metabolism of biologically active substances and use of pharmacological agents.

One of the ways to effectively implement interdisciplinary links can be the using in the educational process the case method as a form of interactive training of future professionals [12,13]. The main concepts of case-method is the term "situation analysis". So the value of the case method to form a practically-oriented graduate is a student while solving "case-scenario" activates personal updates of a certain complex of knowledge that should be applied in resolving the situation.

Thus, interdisciplinary links deepen the interpenetration of related disciplines, improve the perception of educational content by students and ensure the formation of their holistic view of their chosen profession. This approach creates the necessary preconditions for the formation of a professional who has such qualities as universality of thinking and professional erudition, which makes him competitive in the European labor market. In addition, the use of the case method as a factor in the acquisition of professional skills by graduates of the medical faculty is quite appropriate and effective. The use of the method of "case study" in the educational process in higher medical educational institutions will ensure the assimilation of theoretical positions and the formation of practical skills of using the studied theoretical material.

GHRELIN AND FEATURES OF THE COURSE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH COMORBID TYPE II DIABETES MELLITUS IN PATIENTS OF YOUNG AGE

Kudriavtsev A.¹, Kudriavtseva T.², Zeldakova V.³

¹Ecomet Ltd., Kharkiv, Ukraine

^{2,3}The Professional College of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Today, the pathology of the digestive system remains one of the most pressing problems of modern medicine. One of the most common diseases of the digestive system is gastroesophageal reflux disease. Scientists pay much attention to the biochemical and molecular mechanisms that underlie these pathologies. The prevalence of pathology reaches 25% among all adults, and there is also a pronounced tendency to its further growth with an annual growth rate of about 5% and there is a tendency towards rejuvenation of pathology last years.

The increasing relevance of this problem is associated with the clinical significance and widespread prevalence of the disease worldwide, which amounts to 40-60% in Eastern Europe, with esophagitis found in 45-80% of patients and in 20-30% in patients of young age.

One of the most common concomitant GERD pathologies is diabetes mellitus. Moreover, GERD is more common in type 2 diabetes compared with type 1 diabetes (31.1% compared to 19.6%), and decompensation of carbohydrate metabolism in the form of ketoacidosis contributes to this development. One of the features of the course of GERD in patients with diabetes is the slightly or asymptomatic nature of the clinical picture, which is caused by the formation of polyneuropathy, which leads to a decrease in pressure of the lower esophageal sphincter (hyperglycemia increases the time of “transitional relaxation”), a decrease in the amplitude and frequency of peristaltic waves, and an increase in asynchronous and ineffective waves of esophageal contractions, delayed gastric secretion. Considering that more than 75% of patients with type 2 diabetes are overweight, one should pay attention to the fact that this category of patients is prone to the development of frequent episodes of reflux in comparison with patients with normal body weight.

Type 2 diabetes mellitus significantly modifies the pathogenesis of GERD, its clinical course, and that in turn affects the course of the pathogenesis and clinical picture of diabetes mellitus, which, in turn, is reflected in the treatment of both diseases. This is due to a change in the rhythm of life, urbanization, late seeking medical care among young people, so we need to use modern methods of complex diagnostics, the appointment of adequate and differentiated therapy, which can significantly improve the prognosis of the clinical course of diseases,

improve the quality of life of patients, which allows to solve the medical and social component of this problem.

Noteworthy is the fact that today a large number of issues related to the formation of this comorbid pathology remain not fully understood and not disclosed. This explains the lack of perfect diagnostic methods and therapeutic tactics for such patients, which requires further study.

One of the hormones, which in recent years has been given an important place in metabolic disorders, is ghrelin. He plays an important role in the pathogenesis and clinical course of this comorbid pathology. Changes in the level of this hormone along with oxidative stress are some of the triggers for the formation of GERD in combination with type 2 diabetes. Ghrelin also contributes to exacerbating the clinical symptoms of each disease.

It has been shown that ghrelin concentration decreases during various metabolic processes, including type 2 diabetes mellitus. This hormone plays an important role in the regulation of the functions of the organs of the gastrointestinal tract. The development of postprandial hyperglycemia is also affected by the fact that the concentration of ghrelin decreases, which leads to a slowdown in gastric emptying, which is one of the pathogenetic links in the development of GERD and type 2 diabetes. Ghrelin also plays a role in the metabolism of glucose and insulin, therefore, a change in its blood level negatively affects the glycemic profile of patients, the clinical course and severity of the symptoms of type 2 diabetes.

All these facts worsen the quality of life indicators of patients with such a comorbid pathology, which leads to the formation of symptoms of anxiety, apathy, depression, as well as sleep disturbance and a change in patient appetite and satiety, which, in turn, aggravates the course of both GERD and Type 2 diabetes, so they require an integrated approach to the treatment of both pathologies.

THE INVOLVING OF ZINC-METALLOTHIONEINS IN THE JOINT TISSUES RESPONSE UNDER THE ACUTE CARRAGEENAN-INDUCED GONARTHROSIS IN RAT

Lytkin D.¹, Shebeko S.¹, Mackiv T.^{2,3}, Khoma V.³, Martinyuk V.³, Formanchuk R.³, Gnatyshyna L.^{2,3}, Stoliar O.³

¹National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

²I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

³Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University, Ternopil, Ukraine

Gonarthrosis (GA) is an inflammation of the knee joint of different etiology that most often leads to the joint tissue degeneration. The essential trace element Zinc (Zn) plays key role in plural biochemical and molecular processes, including the regulation of inflammation response. Evidently, Zn deficiency is involved into development on this disorder. However, to the best of our knowledge, the ability to accumulate Zn in the Zn-buffering proteins metallothioneins under the GA was not investigated. Moreover, the presence of these proteins in the synovial fluid and their involving in the inflammation response is unknown. Whereas Zn-binding properties of metallothioneins are depending on the redox state of their thiolate groups, the aim of this study was to identify the presence of metallothioneins in the synovial fluid on the experimental model of acute GA and to elucidate their involving in the Zn accumulation and oxidative stress response.

The acute GA was induced in rats by intra-articular administration of carrageenan. After euthanasia, knee joints were removed surgically, serum was prepared from blood. The synovial tissues were homogenized, and the supernatants were used for the biochemical assays. Concentration of metallothioneins total protein (MTSH) was assessed using 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid) (DTNB) reduction method. For the evaluation of Zn concentration in metallothioneins (Zn-MT), they were isolated as the thermostable proteins by size-exclusion chromatography on Sephadex G-50. The oxidative-reductive state in the tissue was analyzed basing on the determining of total glutathione (GSH) concentration, total antioxidant/ABTS radical scavenging activity, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione *S*-transferase (GST) activities and the developing of oxidative injury of proteins (Protein carbonyls, PC) and lipids (TBARS). For the analysis of possible neurotoxicity, the cholinesterase (ChE) activity was determined. The concentration of Zn was measured in the pooled MT-containing eluate (Zn-MT) utilizing the reaction of the complexation of Zn(II) with 2-(5-bromo-2-pyridylazo)-5-[N-propyl-N-(3-sulfopropyl) amino]phenol (5-Br-PAPS). The level of sialic acids in the blood was assayed by standard commercial kit for the

indication of joint tissues destruction severity. Results (n=8 in each group) were subjected to correlative and Principal component analysis (PCA). Data were analyzed with parametric Student's t-test significant at $p < 0.05$.

The model of GA was confirmed successfully from the strong elevation of sialic acid level in the serum (by 42%). According to PCA, all studied indexes (except PC) were included in the Rotated Component Matrix with high significance (Factors I or II relevance >0.51). In the animals with GA, the levels of MTHS and Zn-MT were increased simultaneously (by 79 and 46% respectively). Besides, the imbalance between the magnitudes of their rise was indicated and manifested itself in the increase of the part of nonmetalated MT (apo-form). This feature can be the consequence of the inability of thiols to accumulate Zn in the thiolate clusters. Indeed, the successfulness of this response is questionable due to the opposite changes in the antioxidant manifestations. Although the ABTS scavenging activity and PC levels did not differ from the control value, the levels of CAT, GSH and GST were decreased by 28-44%, and SOD activity and TBARS level were increased substantially (by ~twice and 59% respectively). Hence, these particular features attested the imbalance of the antioxidant activities. The significant decrease in CAT activity could indicate the failure to remove H_2O_2 . The decrease in GSH level attests the inability to protect the lipids from oxidative injury. Similar controversial changes with the unchanged SOD activity, decreased CAT and GST levels and increased TBARS production in the blood were reported for the patients with rheumatoid arthritis and at the early stage of Alzheimer's Disease. However, the functional activity of metallothioneins as important players in the Zn homeostasis was not analysed in these studies. As it is known, about 30% of amino acid residues in the composition of metallothioneins are represented by cysteine, and the ability of metallothioneins to buffer Zn in their two thiolate clusters depends on the redox state of these thiols. The GSH participate in the supporting of their activities. Consequently, the decrease of GSH concentration can be decisive for the failure in the stability of metalthiolate clusters in metallothioneins and the weakness of their buffering function. The severity of the pathology was also evident from the ChE analysis. The depletion of ChE activity by 30% confirms that the induced GA was accompanied by articular branch nerves lesion. Summarizing, this preliminary study provides the basis for the understanding of the Zn imbalance in the GA and the selection of biochemical markers for the evaluation of *adequate pharmacological treatment* of knee joint pathologies.

ACKNOWLEDGMENTS

This work has been granted by the Ministry of Education and Science of Ukraine to Oksana Stoliar (Ukrainian-Lithuanian R&D Project NoM19/2020).

MULTI-MARKER APPROACH IN THE ENVIRONMENTALLY RELEVANT CO-EXPOSURE OF BIVALVE MOLLUSK WITH MICROPLASTIC CONFIRMS NEW PHARMACOLOGICAL TARGETS OF IBUPROFEN

Martyniuk V.¹, Khoma V.¹, Mackiv T.^{1,2}, Nikonchuk A.¹, Kravchuk O.¹,
Gnatyshyna L.^{1,2}, Stoliar O.¹

¹TernopilVolodymyrHnatiuk National Pedagogical University, Ternopil,
Ukraine

²I.Ya. HorbachevskyTernopilNationalMedicalUniversity, Ternopil, Ukraine

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a group of pharmaceuticals widely and highly consumed in the market due to a low price and over-the-counter accessibility. Ibuprofen, an inhibitor of prostanoid biosynthesis, is a common NSAID used for the management of pain, inflammation and fever. Novel pharmacological targets, namely the caspases activities and lysosomal stabilisation were discovered recently. In the reality, the pharmaceuticals are utilized in the combination with different other substances, derived from diet and personal care contaminants. Microplastics (MPs) are used in medical applications, e.g. in dentist tooth polish, and as carriers to deliver active pharmaceutical agents. It can sorb other substances, particularly NSAIDs. MP is now internationally recognized as a ubiquitous pollutant with potentially serious consequences in the environment. However, its function as the catalyst for the impact of pharmaceuticals is underestimated. To the best of our knowledge, the combine effect of NSAIDs and MP on the organism in the sub-chronic exposure was not studied yet. Since the bivalve mollusks have the common for the animal species signs of the biotransformation and detoxification of xenobiotics, their utilisation as the model organisms for the study of combine effect of MP and pharmaceuticals seems to be actual.

The goal of this study was to track the common biochemical responses to the NSAID ibuprofen and its possible modulation by MP in the environmentally relevant concentrations, utilizing the bivalve mollusk as a model organism. To consider the possible effect of other confounding factors (eco-exposome approach) specimens of bivalve mollusks *Uniotumidus* were collected from two sites, pristine and polluted ones. We treated mollusks with ibuprofen of pharmaceutical quality (IBU, PJSC SIC Borshchahivskiy CPP, M01A E01, 0.8 µg L⁻¹), microplastic PET particles (MP, 1mg L⁻¹, obtained from the powder which was sieved with a standard mesh of size <0.5 mm), or with their combination (IBU-MP) for 14 days. Untreated mussels from both sites were also examined. The set of biomarkers assessed in the metabolically active tissue, digestive gland, included 18 biochemical indexes. The antioxidant activity was assessed from the total antioxidant activity (ABTS test), Mn- and Cu,Zn-superoxide dismutases (SOD) and catalase (CAT) activities, levels of the products of lipid peroxidation (TBARS) and protein carbonyls (PC), metallothionein-related thiols (MT-SH), NADH/NAD⁺. The activities of enzymes of biotransformation, namely Cyp450-

related (EROD, Phase I) and glutathione *S*-transferase (GST, phase II) were also analysed. Apoptotic enzymes caspase-3 and cathepsin D (total and its efflux from lysosomes, CTDt and Ctde, respectively), cholinesterase (ChE) and citrate synthase (CS) activities and lysosomal membrane stability (vitality) were evaluated to indicate the toxicity.

The residents of two populations were distinguished by substantially higher level of antioxidant defense (high levels of Mn-SOD, CAT, MT-SH, NADH/NAD⁺ and low values of PC and TBARS), biotransformation (EROD, GST), CS and low caspase-3 activity in the specimens from the pristine site. The results did not detect the oppression of vitality or ChE activity in all experimental groups indicating the absence of severe toxicity. In opposite, the activation of antioxidant defence (ABTS test, TBARS and PCI) and metabolic activity due to the CS activation was confirmed in the exposures to IBU and IBU-MP. In these exposures, EROD activity was depleted, particularly in the IBU group from pristine site. ChE was activated only in the IBU and IBU-MP-groups. Hence, the responses to IBU were common despite the particular initial health status in the populations. The exceptions from this regularity were different responses of SOD, GST, MT-SH, caspase-3, and vitality dependent on the population. Particularly interesting was the depletion of caspase-3 activity (by 2.5 times) in the specimens from the pristine site under the effect of IBU and IBU-MP. These data are corresponding to the novel founding of the caspases as a new pharmacological target for NSAIDs, which is COX-independent and provides the reduction of cell death. The exposure to MP and IBU-MP activated Mn- and Cu, Zn-SOD in both populations. The most common manifestations of the exposures were the up-regulation of CtDt and CtDe (by 2-3 times) and the decrease in the redox state (ratio NADH/NAD⁺). The limits of responses were dependent on the population. Particularly, the co-exposure to IBU and MP had synergistic effects on the ABTS, SOD, PC, EROD, GST, ChE and CS responses. The specimens from the polluted site were more vulnerable to the exposures. The increase of the vitality by the IBU and IBU-MP in the specimens from polluted site is coordinate with the data concerning the stabilization effect of IBU in the microsomes from rat liver fraction. Moreover, the data concerning CtD activities is coordinated with the founding of novel application of NSAIDs as the activators of autophagy in cancer chemotherapy. These comprehensive results confirm the valuability of the utilized model to understand the earlier effects of pharmaceuticals and stress the importance of the evaluation of the initial resistance of the organism depending on its history of population.

This work has been granted by the Ministry of Education and Science of Ukraine to Oksana Stoliar (Ukrainian-Lithuanian R&D Project No M19/2020).

STUDY OF ANALGETIC ACTIVITY EXPRESSED BY THE THICK EXTRACT OF COMMON TANSY FLOWER

Mishchenko O., Yurchenko C.

Institute of Qualification Improvement for Pharmacists, National University of Pharmacy (NUPH), Kharkiv, Ukraine

Pain is a manifestation of many pathological processes. Therefore, pharmacological pain therapy is an urgent medical and social task. To solve this problem, pain relievers are used, which have a number of dangerous side effects. This necessitates the search for alternative means of pain relief.

Among other pharmacological effects, common tansy (*Tanacetum vulgare* L.) has anti-inflammatory and antispasmodic effects. The aim of this study was experimental confirmation of the analgesic activity of a common tansy flower thick extract on models of thermal and chemical pain irritation. The model "hot plate" is mainly characterized by the central mechanism of pain formation, and for the model "acetic acid cramps" - peripheral. The model of thermal stimulation "hot plate" was reproduced on white outbred male rats, and the model of chemical stimulation "acetic acid cramps" - on white outbred male mice. All manipulations were carried out in accordance with the provisions of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes". Evaluation of the research results was carried out using a package of standard statistical programs; for all types of statistical analysis, differences were considered significant at $p < 0.05$.

The results of the study showed that in the first hour of observation the animals in the "hot plate" model, the common tansy flowers thick extract showed an activity that during this period is comparable to the same of the reference drug metamizole sodium. And in its turn the peak of the analgesic activity of the reference drugs diclofenac sodium and metamizole sodium falls on 2 hours of observation the animals in the "hot plate" model. Common tansy flowers thick extract shows moderate but persistent analgesic activity in 1 h, 2 h and 3 h after its administration to animals – that is, throughout the entire time of the experiment.

The analysis of the test data "acetic acid cramps" indicates that common tansy flowers thick extract also exhibits a reliable analgesic effect, slightly inferior to the reference drug. Thus, in both groups there were animals that did not have the manifestation of cramps.

Evaluating the results of the conducted pharmacological studies of the antinociceptive action of common tansy flowers thick extract in general, we can conclude that peripheral and central mechanisms are involved in its implementation. The data obtained are an experimental justification for the further study of common tansy flowers thick extract as a promising analgesic agent.

JUSTIFICATION OF THE EXPANIENCE OF *TANACETUM PARTHENIUM (L.)* HERB STANDARDIZED MEDICINES CREATION

Mishchenko O. Ya., Kirichenko I. V.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Herbal remedies are widely used to relieve pain as an adjunct therapy. However, many herbal remedies are not standardized, the composition of the components may differ significantly from the label and from batches of the same remedy. Patients taking herbal medicines should be warned about the side effects, interactions with other medicines and the potential contamination of these medicines. Given the above, it is important to create standardized herbal remedies, such as extracts (dry, thick), which contain a standardized composition of biologically active substances, and experimental justification of their pharmacological activity at the stage of preclinical study.

According to scientific sources, it is known that *Tanacetum parthenium* (L.) herb has anti-inflammatory, cardiogenic, antipyretic and antispasmodic effects. In folk medicine, this plant is actively used in the form of infusions for the treatment and prevention of migraine, dizziness, rheumatoid arthritis, menstrual disorders and other inflammatory diseases.

The main group of biologically active substances of *Tanacetum parthenium* (L.), which determines the biological effect, are sesquiterpene lactones, namely parthenolide.

Given these data and significant raw material resources of *Tanacetum parthenium* (L.) in Ukraine, at the Department of Botany of the National University of Pharmacy under the leadership of prof. T. M. Gontova thick extracts (lipophilic and hydrophilic) were created from the herb of this plant.

In order to determine the biological activity of the obtained extracts, the study of their analgesic effect was carried out in experimental tests on laboratory animals.

It was found that thick extracts (lipophilic and hydrophilic) of *Tanacetum parthenium* (L.) herb show the ability to increase the threshold of pain sensitivity in laboratory animals. The obtained data need further research.

Thus, based on the results of the literature sources analysis and primary laboratory tests, the expediency of further pharmacological research of the developed new extracts from *Tanacetum parthenium* (L.) herb is substantiated.

STUDY OF 4-AMINOBTANOIC ACID DERIVATIVES INFLUENCE ON THE CNS FUNCTIONAL CONDITION IN MICE

Mishchenko O. Ya., Palagina N. Yu.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
Institute of Qualification Improvement for Pharmacists
Department of Clinical Pharmacology

Currently, cognitive impairment (CI) is one of the most important medical and social problem of modern clinical medicine. The importance of this problem is growing steadily in connection with demographic trends that have occurred in recent decades, namely the increase in life expectancy and growth in the population of people over 65 years. Today, more than 15% of the world's population is elderly and senile. Ukraine also belongs to the "aging" countries, in which about 30% of the population are people of retirement age. It is expected that in the near future the number of older people will increase even more. The most common neurological diseases that are accompanied by CI are stroke, chronic cerebral ischemia, Alzheimer's disease, neurodegenerative diseases, epilepsy, traumatic brain injury, alcoholic encephalopathy and others. Modern nootropic drugs help to improve CI, but are not without various side effects. In this regard, it is important to create new nootropic drugs. Fourteen derivatives of 4-aminobutanoic acid newly synthesized at the National University of Pharmacy under the direction of associate professor Golik N. Yu. are promising in this respect. As a result of screening studies of these derivatives for the presence of anti-amnesic activity, two leading compounds were found.

A study of the effect of the two leading compounds on the approximate research and emotional activity of mice in the "open field" test was performed. After administration of the leader compounds at a dose of 30 mg/kg, the animals were placed in the middle of the open field site and motor activity and emotional reactivity were recorded for three minutes.

The obtained data testified to the decrease of the indicators of the total indicative-research activity under the influence of the compounds and to their moderate sedative effect.

Thus, the results of the conducted researches show that the leading compounds among the new derivatives of 4-aminobutanoic acid, which show a pronounced anti-amnesic activity, slightly reduce the indicators of the total approximate research activity of animals. These compounds need further study.

TOXIC PROPERTIES OF NEW NANOMATERIALS

Roshchupkin A. O.¹, Roshchupkin A. A.²

SumDU, Medical Institute, Biophysics, Biochemistry, Pharmacology and
Biological Engineering department, Sumy, Ukraine.¹

SumDU, Medical Institute, group LS-601²

Today we have a situation when many new nanomaterials are actively used in many branches of human activity. Nanomaterials are intensively developed and researched for the food industry, agriculture, electronics, etc. Very promising studies are associated with the use of nanoparticles in medicine and pharmaceuticals for diagnostic or therapeutic purposes. It is reported that many nanoparticle-based drugs are being developed for the treatment of various diseases, such as neurological and cardiac disorders, diabetes mellitus, numerous types of cancer, infectious diseases, allergies, etc.

The specific properties of traditional elements at the nanoscale make it possible not only to significantly influence many biological processes, but also to use them as carriers, significantly changing the bioavailability and kinetics of drugs. Moreover, any substances that are planned to be used for therapeutic or diagnostic purposes when introduced into medical practice must undergo a thorough and lengthy clinical trial procedure.

In this regard, there is a reasonable doubt about the possibility of using old traditional methods for assessing the toxicity of new materials with unique characteristics. Many researchers note the difference in their properties depending on the synthesis conditions. In addition, it is, probably, very difficult to base on only structured nanotoxicity. It is suggested to consider additional information such as synthesis conditions, processing characteristics, nanoparticle size, concentration and attributes associated with cell membranes.

It was found that the kinetics of NPs in biological media, as well as their physiological and toxic effects, strongly depend on their physical properties, such as size, shape, structure, surface charge and surface area, hydrophilicity, and the formation of agglomerates and aggregates.

Today, we have a constantly growing database of the increased toxicity of nanomaterials compared to elements of standard size and structure. The smaller size, along with other properties, probably allows for better cell penetration, causing cell damage.

Particle surface charge may affect the cellular uptake of particles as well as how the particles interact with organelles and biomolecules. Consequently, particle surface charge influences cytotoxicity. According to mathematical probability and assuming particles are toxic, high particle uptake (i.e., higher bioavailability) correlates with higher toxicity.

The form also may influence at levels of toxicity. Some researchers found that as the atomic number of the element increases, cytotoxicity increases; and alteration of cell viability is a function of particle surface charge, available binding site on a particle surface, and particle metal dissolution, but not of band-gap energy.

In addition, we cannot exclude the possibility that the crystal structure after interaction with water or other liquids or biological structures can be modified and significantly differ from the original one. In addition to changes in nanoparticle characteristics, endogenous biomolecules that are exposed to the nanoparticle interface may also undergo structural and functional alterations. Such changes can have important implications for the safety of nanoparticles.

New materials require new methods of analysis

Traditionally, the assessment of chemicals, including pharmaceuticals, has been based on animal test data. However, there are many ethical, methodological, and economic reasons for moving to radically different paths like machine learning. These methods are used in the field of nanotoxicology to identify, assess and classify potential risks in a cost-effective manner, with very promising results. This is all the more advisable, given the huge amount of data concerning the toxicity of an ever-increasing amount of newly synthesized nanomaterials. And most importantly, in our opinion, this will help formulate new principles for assessing the toxicity of substances taking into account the entire set of their characteristics.

Conclusion

1. The emergence of new nanomaterials with unique characteristics requires a revision of the traditional approaches previously used in pharmacotoxicology.

2. It is necessary to move from methods using cellular or biological objects to artificial intelligence methods capable of analyzing in silico large amounts of data.

CHANGES IN PROTEIN METABOLISM IN DEXAMETHASONE-INDUCED INSULIN RESISTANT RATS UNDER THE INFLUENCE OF A PLANT MIXTURE

Savych A. O., Marchyshyn S. M., Lemishka T. I.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Diabetes mellitus is one of WHO's priority issues. It requires immediate resolution as the epidemiological situation is gaining alarming proportions – the number of diabetic patients is increasing every year along with the number of deaths and disabilities due to the development of micro- and macro-angiopathies. According to the official information of International Diabetes Federation (2019), the number of patients is projected to increase to 642 million by 2040.

An important problem of pharmacovigilance is that existing pharmacotherapy can effectively reduce hyperglycemia, but it is not always able to stabilize fluctuations in glycemic values during the day and maintain it at an optimal level. This leads to the development of the pathological processes cascade – excessive glycation and inactivation of the body's antioxidant defense system, triggering the processes of free radical oxidation of lipids and, as a consequence, the formation of oxidative stress, which leads to the development and progression of diabetic angiopathies.

Therefore, the optimization of pharmacotherapy, search and study of new drugs with hypoglycemic activity for the prevention and treatment of this disease and its dangerous complications is a top issue of pharmacy and medicine.

One of these areas is using herbal remedies, either as monotherapy for the prevention or in the mild stages of the disease or in the combination with traditional therapy in more severe forms of the disease. Phytotherapy is a justified method for the prevention and treatment because it has some advantages, such as relatively low toxicity, mild pharmacological effects and possibility to be used for long periods without significant side-effects, and it often well combines with synthetic drugs, has a complex activity through a number of biologically active compounds. Particular attention deserve the combinations of different medicinal plants, because such herbal mixtures will have more biologically active substances that will influence on the all links of the pathogenetic mechanism of development of diabetes mellitus and its complications.

Thus, the aim of our research was to study the influence of some plant mixture on the protein metabolism in dexamethasone-induced insulin resistant rats.

The objects of study was the plant antidiabetic mixture No. 7 (*Inula helenium* rhizome with roots, *Helichrysum arenarium* flowers, *Zea mays* columns with stigmas, *Origanum vulgari* herb, *Rosa majalis* fruits, *Taraxacum officinale* roots), with reliable antihyperglycemic activity established during the screening tests. It was used the herbal raw materials harvested in June – August 2019 in Ternopil region (Ukraine) during the study.

The sample of 10 g of powdered plant mixture was put into a 100 mL conical flask and 120 mL of distilled water was added. The aqueous extract was obtained by heating in the boiling water bath for 30 min. The extract was filtered using Whatmann filter paper No. 1. Then the filtrate was evaporated by rotary evaporator and was lyophilized to dryness. The lyophilized powder of the plant mixture was stored at 4 °C for further use.

The study was performed on male albino rats of the Wistar strain weighing between 180 g and 200 g, which were bred at the animal house of the Central Research Laboratory of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, where they were kept under appropriate conditions (at a constant room temperature of $22 \pm 1^\circ\text{C}$, 40-70% humidity conditions and a 12-hour light/dark cycle). Throughout the experimental period, the animals received standard rat diet and water *ad libitum*. The animals were treated in accordance with the internationally accepted standard ethical guidelines for laboratory animal use and care as described in the European Community Guidelines.

Induction of insulin resistance by dexamethasone was performed according to the previously described protocol with some modifications. Rats were randomly divided into four groups of eight animals (n=8) each and received different treatments once daily for 15 days. Group I (Control): received per os (*p.o.*) distilled water (12 mL/kg/day) and intramuscular (i.m.) injection of NaCl 0.9 % (1 mL/kg/day). Group II (DEXA) received daily intramuscular injection of dexamethasone (KRKA, Slovenia) (1 mg/kg/day) and distilled water (12 mL/kg/day, *p.o.*). Group III (DEXA+MET) received dexamethasone (1 mg/kg/day, i.m.) and the standard drug – metformin (Lek S.A., Poland) (60 mg/kg/day, *p.o.*). Group IV (DEXA+EPM) received dexamethasone (1 mg/kg/day, i.m.) and the aqueous extract of the studied plant mixture (12 mL/kg/day, *p.o.*). At the end of the experiment, rats were sacrifice by decapitation after anesthesia with Sodium thiopental (Abbott Park, IL, USA) and the blood was collected.

Determination of the level of total protein was performed by the biuret method.

The values were expressed as mean \pm SEM. The data were analysed by using GraphPad Prism software version 5.03. The results were compared by using the ANOVA-One-Way test followed by *Mann-Whitney U test*. The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$.

The administration of dexamethasone to linear rats caused the disorders of protein metabolism due to decrease in total serum protein by 17% relative to the intact group ($p < 0.05$). The introduction of aqueous extract of the plant mixture increased the total protein content by 21% in insulin resistant rats ($p < 0.05$).

The results from the present study showed that aqueous extract of the plant mixture exhibits the ability to regulate protein metabolism on the background of insulin resistance in rats.

THE ROLE OF IBUPROFEN IN THE TREATMENT OF PAIN SYNDROME IN COVID-19

Sharipova E.M.¹, Saitov Sh.O.²

Bukhara State Medical Institute¹, Bukhara, Uzbekistan

Multidisciplinary private clinic "Ulugbek-Ultramed"², Bukhara, Uzbekistan

Relevance. There have been no studies on the properties of Ibuprofen for the symptoms of COVID-19, but the effect of the drug on other respiratory infections has been previously studied. Lately, there has been confusion over whether Ibuprofen should be taken to treat COVID-19 symptoms, especially after the World Health Organization (WHO) changed its position. Ibuprofen - Usually has three main uses: it helps with inflammation, pain and fever. Coronavirus is a new type of virus, there is currently no evidence that taking Ibuprofen will be harmful or worsen the symptoms of COVID-19.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most demanded drugs (MP). They are important for practical health care, and are among the most commonly used drugs in daily medical practice, and many of them are dispensed without a doctor's prescription, i.e. easily accessible to the public. More than thirty million people worldwide take NSAIDs every day, with 40% of these patients being over 60 years of age. According to forecasts, this number will only increase with the general aging of the population of developed countries, and, accordingly, the increase in the prevalence of diseases for which NSAIDs are used.

There is evidence of the stimulating effect of Ibuprofen on the formation of endogenous interferon and its ability to have an immunomodulatory effect and improve the index of nonspecific resistance of the organism.

Our goal was to use Ibuprofen in the treatment of pain in patients with COVID-19.

Materials and methods of research: In our clinic, we suggested prescribing Ibuprofen 200 mg 1 tablet 2 times a day for 10 days to relieve pain in patients with COVID-19. The study involved 45 people with an established diagnosis of COVID-19.

Results and discussion: We believe that the use of Ibuprofen helps to relieve pain syndrome in patients with COVID-19, since during the study there was a significant improvement in the condition of patients and decreased body pain in patients. The rationale behind this assumption is that studies are being conducted to see if ibuprofen can help coronavirus patients. Teams of scientists from London hospitals believe that an anti-inflammatory and pain-relieving drug can help treat pain. They hope that such an inexpensive treatment will help keep patients from being hooked up to ventilators.

Conclusions: From the above, due to the studied analgesic, anti-inflammatory, antipyretic mechanisms of action of Ibuprofen, practical use in COVID-19 has become expedient and affordable.

THE CHANGE IN CARBOHYDRATE METABOLISM DURING THE TREATMENT WITH DIFFERENT COMBINATIONS OF I-LINE ANTITUBERCULOSIS DRUGS

Shevchenko O., Stepanenko H., Shvets O., Minukhina D.
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

As known, active tuberculosis leads to the development or deepening of existing carbohydrate disorders in patients. But also carbohydrate metabolism in tuberculosis patients can be affected by the usage of antituberculosis drugs, that can lead to hypo- or hyperglycemic states.

We aimed to study the change in carbohydrate metabolism in patients with pulmonary tuberculosis during the treatment with different combinations of I-line antituberculosis drugs.

We examined 47 patients who had newly diagnosed drug-susceptible pulmonary tuberculosis. Exclusion criteria were: extrapulmonary tuberculosis, HIV infection, concomitant diabetes mellitus, alcohol abuse. Oral glucose tolerance test, fasting plasma glucose and insulin levels, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) and Body Mass Index (BMI) were measured. For statistical data processing, the general-purpose data processing software package Statistica for Windows version 13.2 was used.

Group 1 consisted of 20 patients with pulmonary tuberculosis, who were recommended treatment with isoniazid 0.3, rifampicin 0.6, pyrazinamide 0.4 in their continuation phase. Group 2 included 27 patients who were recommended treatment with isoniazid 0.3, rifampicin 0.6 in their continuation phase. Males prevailed in both groups (group 1 - 90% (n = 18); group 2 - 88.9% (n = 24)). Age ranged from 18 to 55, with a median of 36 years. The mean age in group 1 was 35 years, and in group 2 - 38 years. BMI of patients in group 1 ranged from 16.6 to 24.3, with a median of 20.41.

Patients who received a two-component treatment regimen (isoniazid + rifampicin) during the first month of continuation phase had higher fasting glycemia level compared with the group of patients who received a three-component regimen ($p < 0.05$). Thus, in the group of patients receiving a two-component treatment regimen, the median value was 4.82 mmol / L vs 4.23 mmol / L in the group of patients who were prescribed a three-component regimen. We found similar changes during the analysis of oral glucose tolerance test results. The median postprandial glycemia was higher in the group of patients treated with the two-component regimen (5.7 mmol / L) compared with the group of patients treated with three drugs (5.1 mmol / L), and the interquartile range ranged from 5.25 mmol / L to 6 mmol / L vs 4.72 mmol / L - 5.4 mmol / L, respectively ($p = 0.03$). At a statistically significant level, the predominance of the HOMA-IR in patients who did not

receive pyrazinamide was established, which may indicate a deepening of metabolic stress in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis on the background of a two-component treatment regimen ($p < 0.01$). In turn, the use of pyrazinamide as a third drug during continuation phase of treatment has a positive effect on metabolic processes, and is a metabolically neutral scheme for the treatment of patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis, compared with the two-component scheme, which includes only isoniazid and rifampicin. There was no statistically significant difference between other indices of carbohydrate metabolism (fasting insulin level, glycosylated hemoglobin level) in groups of patients receiving two- and three-component treatment regimens.

Thus, we found that the use of three-component treatment regimens in continuation phase, where the third component was pyrazinamide, provided better compensation for carbohydrate metabolism, ie, increased resistance to metabolic stress, which was manifested by relatively lower levels of fasting glucose, postprandial glucose and HOMA-IR than when using a two-component treatment regimen (isoniazid + rifampicin).

MITOCHONDRIA IS A NEW PROMISING TARGET OF NEUROPROTECTION

Elena Sokolik, Igor Belenichev

At the present time there is the notion of «mitochondrial dysfunction». We identified biochemical and morphocytological signs of mitochondrial dysfunction, which were detected in the spectrum of experimental pathology of the brain: transient cerebral ischemia, caused by occlusion of a cerebral artery; intracerebral haemorrhage; on the model of chronic alcohol intoxication and on the model of fetal alcohol syndrome. It was found that mitochondrial dysfunction is characterized by: a violation of the production of ATP (adenosine triphosphate), the braking cytosol-mitochondrial shunts, increased expression of mtNOS, decreased activity of the MP-superoxide dismutase and enhanced products of nitrotyrosine in the mitochondria of the neurons of the sensory and motor cortex, CA-1 zone of the hippocampus. We also established the fact of the deficit of restored glutathione in the mitochondria. We observed deficit of glutathione in the mitochondria of the neurons after modeling pathologies of the central nervous system, and after introduction of DL-buthionine-[S,R]-sulfoximine (BSO) in vitro in the suspension of neurons, leads to decrease of HSP70 in the mitochondria of these neurons. Also there was a decrease of the charge of the membrane of mitochondria and the opening of giant mitochondrial permeability transition pore, which makes the mitochondria the initiator of neuroapoptosis (increase in the expression of p53, decrease of bcl-2 expression, increase the number of neurons with signs of apoptosis). In this context, the essential role of tumor necrosis factor (TNF- α) was estimated, which involves the opening of pores in the mitochondria the subsequent break their membrane and release of pro-apoptosis proteins in cytosol of neurons.

Thus, we can define the mitochondrial dysfunction as a new pathobiochemical mechanism of neurodegenerative disorders a broad spectrum. We identified promising pharmacological agents hinder some links of the mechanism of formation of mitochondrial dysfunction, whose effectiveness has been confirmed experimentally— selective estrogen receptor modulators, thiol scavenger and reactivator the system of glutathione, an exogenous HSP70, neurotrophic cerebroprotectors.

EVALUATION OF THE CYTOTOXICITY OF THE NANOTECHNOLOGICAL ORIGIN DRUGS OF FE/AG/AUNP AND BI/AGNP

Stravskyy Ya. S., Fedoniuk L.Ya., Skyba O.I.

I.Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, (Ukraine);

Preclinical study of drugs is an integral part of the drug creation process. Established for the results of preclinical studies, the characteristics of specific pharmacological activity and harmfulness during use and its possible long-term consequences are the main factors that determine the possibility of transferring the drug to commercial release and the feasibility of its medical use.

Ferum oxide nanoparticles are used in magnetic resonance imaging, magnetic fluid hyperthermia, cellular separation, biological fluid detoxification. It is known that Gold nanoparticles are capable of carrying antibodies and antigens, DNA, enzymes and can be used in biochemical researchers. The question of the toxic effect of Argentum and Bismuthum nanoparticles on the human body remains unclear.

The synthesis of nanoparticles was carried out by chemical condensation in an aquatic environment. The size and shape of the Fe/Ag/AuNP Bi/AgNP nanoparticles were determined by transmission electron microscopy. Test-object included the transplant culture of the pigs' testicular cells (TCptc).

The experiments were carried out according the principles of the GLP (1981); the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (1977); the Council of Europe Convention on the Conservation of Vertebrate Animals for Experimental Use and Other Scientific Purposes of 18th March, 1986; EEC Directive No. 609 of 24th November, 1986 and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 281 of 1th November, 2000; the Law of Ukraine "On Protection of Animals against Cruelty" of 14th March, 2006; Code of Ethics for Ukrainian Scientists (2009) and the ethics requirements of the Bioethics Commission of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

The results of cytotoxicity studies of Fe/Ag/ AuNP and Bi/AgNP nanoparticles on TCptc by using the method of assessing cell viability with the inclusion of the trypan blue dye, are found that Fe/Ag/AuNP nanoparticle concentrations of 0.08 and 0.016 mg/ml due to metal Ag does not show cytotoxic effects on TCptc. However, with increasing concentrations from 0.032 to 0.08 mg/ml due to metal Ag, respectively, the percentage of living cells decreased 23.0% ($p \leq 0.05$) and 31.0% ($p \leq 0.001$).

The Bi/AgNP nanoparticle at the concentrations of 0.008 and 0.016 mg/ml due to the Ag metal also does not show cytotoxic effect. Increasing the concentration from 0.032 to 0.08 mg/ml due to the metal Ag, respectively,

reduced the percentage of living cells by 28.0% ($p \leq 0.05$) and by 33.0% ($p \leq 0.001$).

The interaction of the synthesized iron nanoparticles with the test eukaryotic cells did not lead to the appearance of primary DNA damage, compared with the effect of N-nitrosomethylurea, which is a known genotoxicant. The synthesized nanoparticles were characterized as biosafe in mutagenicity tests using polychromatophilic erythrocytes of animal bone marrow.

The analysis showed that the experimental substance FeONP in the studied concentration range showed moderate antimicrobial activity in *in vitro* tests against both gram-negative (*S. typhimurium*, *S. sonnei*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*), and gram-positive microorganisms (*S. aureus*). However, fungi *Candida albicans* were insensitive to iron nanoparticles at the studied concentrations.

It has been established that Ferum and Bismuthum nanoparticles do not significantly affect TCptc and are not cytotoxic. Thus, differences in the cytotoxicity of stabilized and unstabilized nanocolloids depend on their properties and are influenced by the different mechanisms of the cells tested.

Physico-chemical characteristics and evaluation of biosafety criteria in *in vitro* and *in vivo* tests indicate that the synthesized spherical nanoparticles of zero-valent iron are characterized by a low level of potential danger: no genotoxic, cytotoxic, mutagenic effects, adverse effects on key biochemical parameters state of a living organism. This allows us to recommend the synthesized substance of iron nanoparticles for further research with a view to their use as a potential biologically active substance.

The complex of experimental studies on the evaluation of the toxicity of Fe/Ag/AuNP and Bi/AgNP indicates low levels of cytotoxic effects of the investigated nanotechnological origin drugs.

IMPACT OF PHARMACOLOGICAL DRUG SELECTION ON COMPLIANCE OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Zhabotynska N.V., Ikromov T.

National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

According to the results of recent researchers, regardless of the region of the world, high or low economic level, the quality of medical care, only 40% of patients with hypertension receive treatment and only a total of 35% of patients with hypertension receiving treatment reach the target office systolic blood pressure < 140 mm Hg. Thus, today one of the most important problems is the improvement of blood pressure (BP) control in patients with hypertension. One reason why the current hypertension treatment strategy failed to achieve higher BP control scores is low patient compliance.

To date, there is a lot of evidence that patient adherence to treatment - compliance is a very important factor in achieving adequate BP control. According to American studies, about 33% of patients do not comply with doctor's recommendations. Moreover, 1 hour after talking with a doctor, 60% patients cannot remember and say what the doctor specifically recommended them. Compliance is influenced by both undesirable reactions to the drug and the need to change their behaviour or habits when conducting therapy. Treatment adherence assessment studies have unambiguously shown a direct inverse relationship between pill count and treatment attachment. Low compliance level in antihypertensive therapy is dangerous because in irregular therapy among the development of uncontrolled arterial hypertension.

The current algorithm for selecting antihypertensive pharmacological drugs is based on several key recommendations. First of all, most patients need to start treatment with one tablet containing two active substances. Such selection will ensure increase of speed, efficiency and predictability of BP control. Preference should be given to two-component combinations: angiotensin II receptor blocker (ARB) with calcium antagonist (CA) or diuretic. The use of a three-component combination in a single tablet containing an ARB, CA and a diuretic is recommended in cases where the use of two drugs in a single tablet cannot be controlled by BP. The main advantage of combinations in one tablet as a conventional therapeutic approach in arterial hypertension is that patients can receive one, two or three drugs while remaining on a simple regimen with a single tablet.

The strategy for the drug treatment of arterial hypertension, presented in the recommendations of the European Society for Arterial Hypertension and the European Society of Cardiology, will contribute to improving patient compliance and, as a result, improving the effectiveness of BP control, preventing vital complications of this disease and improving the prognosis of patients.

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ИНЪЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА

Алмакаев М.С., Семенова К. Н.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Биорепарация, редермализация - это процедура инъекционного введения в глубокие слои дермы гиалуроновой кислоты (ГК) с компонентами направленными на активацию синтеза коллагена и замедления процессов старения или для лечения проблемной кожи (пептиды, аминокислоты, антиоксиданты, нуклеиновая кислота, коллаген и др.).

Практически невозможно в тканях проводить процедуры, не коснувшись сосудов с частым появлением гематом. В одном из исследований о применении инъекционных филлеров сообщалось, что гематомы возникают с частотой порядка 20 %. Гематома полученная при косметологическом вмешательстве создает много проблем для пациента. Поэтому пациенту необходимо обеспечить местное ускорение микроциркуляции тканей, снизить воспалительный процесс, снизить агрегацию тромбоцитов.

Учитывая литературные данные о свойствах высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (ГК) и мощного природного антиоксиданта дигидрокверцетина (ДГК), нами был создан новый оригинальный комбинированный препарат на их основе для быстрого воздействия на подкожные гематомы.

Целью данного исследования было определение параметров острой токсичности комбинированного инъекционного препарата ГК с ДГК при подкожном введении.

Объектом исследования являлся комбинированный инъекционный препарат высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и высокоочищенного биофлавоноида дигидрокверцетина в шприце по 2 мл. *Определение острой токсичности* препарата проводили на сертифицированных половозрелых животных обоего пола - белых крысах линии Wistar и белых мышах, прошедших карантин в течение 14 суток. Содержание экспериментальных животных осуществлялось в стандартных условиях вивария на обычном рационе при свободном доступе к воде и пище, в условиях нормального температурного и светового режимов.

Эксперимент по изучению острой токсичности оригинального комбинированного инъекционного препарата на основе ГК с ДГК был проведен в лаборатории фармакологии Института проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского НАМН Украины.

Содержание экспериментальных животных и проведение исследования осуществляли в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой 18.03.1986 г. и подтвержденной 15.06.2006 г. в Страсбурге).

Эксперименты по определению параметров острой токсичности проводили с использованием 5 самок и 5 самцов половозрелых белых мышей, массой тела 20,0 - 25,0 г и 5 самок и 5 самцов белых крыс, массой 200,0 - 250,0 г. В опыте использованы клинически здоровые животные, находившиеся в одинаковых условиях содержания и кормления. С учетом каждого вида животного были сформированы по 4 группы обоего пола, придерживаясь принципа аналогов. Расчет ЛД₅₀ проводили по методу Кёрбера (М.Л. Беленький, 1963).

Определение параметров токсичности препарата в остром опыте проводили при однократном подкожном введении. Дозы препарата рассчитывали для каждого животного индивидуально, исходя из массы тела. Животным контрольных групп вводили в аналогичных дозах воду для инъекций.

Наблюдения вели в течение 14 суток с момента введения препарата, причём в течение первых суток после введения препарата животные находились под непрерывным наблюдением.

Для регистрации картины интоксикации учитывали общее состояние животных, поведенческие реакции, динамику прироста массы тела, время возникновения и характер интоксикации, её тяжесть, обратимость, сроки гибели животных. Взвешивание подопытных животных производили в начале и конце опыта. По завершении эксперимента, отдельных животных подвергали эвтаназии, проводили диагностическое вскрытие с целью макроскопического исследования внутренних органов.

В результате проведенного эксперимента было установлено, что введение максимально допустимых доз испытуемого препарата мышам, гибели животных не вызывало. У животных, опытной группы, в отличие от контрольной, после инъекции препарата отмечено слабо выраженное угнетение, что сопровождалось некоторым ограничением подвижности и отказом от корма. В течение первых - двух часов они забивались в угол, количество дыхательных движений несколько учащалось, однако указанные симптомы исчезали через 2-5 часов и приходили в норму к концу первых суток. В последующие сроки, гибели подопытных животных не выявлено, дозу ЛД₅₀ определить не удалось.

При измерении массы тела грызунов в динамике, принципиальных отличий в приросте живой массы между животными контрольных и опытных групп не выявлено.

На 15 сутки опыта, при патологоанатомическом вскрытии животных контрольных и опытных групп патологии внутренних органов не выявлены.

В результате проведенных исследований установлено, что при подкожном введении испытуемый комбинированный препарат не обладает токсическим эффектом. Руководствуясь классификацией, Л.И.Медведь, Ю.С. Кагана, Е.И. (1968), принятой в настоящее время ВОЗ, токсичность данного препарата может быть классифицирована как невыраженная, и в соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 по степени токсичности исследуемый препарат относится к IV классу опасности – вещества малоопасные.

ПЕРВИННИЙ МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИХ КВЕРЦЕТИНУ ДЕРЕВИНИ МАЛИНИ ЗВИЧАЙНОЇ

Андреева І.Д., Осолодченко Т.П., Рябова І.С.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Флавоноли є найбільш поширеними представниками флавоноїдів в природі. Кверцетин є одним з найбільш відомих і добре вивчених флавонолів. У зв'язку із широким спектром фармакодинаміки та низькою токсичністю препарати кверцетину давно привертають увагу дослідників. Робляться різноманітні спроби посилити лікарські властивості флавоноїдів шляхом хімічних модифікацій або використання засобів підвищення їх біодоступності. Метою роботи стало провести первинний мікробіологічний скринінг модифікованих похідних кверцетину, який було вилучено з деревини малини звичайної (*Rubus idaeus*).

Проведено первинний мікробіологічний скринінг 35 зразків кверцетину деревини малини звичайної та його модифікованих похідних. Усі модифікації кверцетину були отримані за допомогою біохімічних методів та охарактеризовані на кафедрі хімії природних сполук та нутриціології НФАУ МОЗ України. Досліджено 3 зразки природного кверцетину деревини малини звичайної, по 6 формальованих та сукцильованих похідних та по 10 формальованих та сукцильованих похідних кверцетину, додатково модифікованого амінокислотами лізином та аргініном. Серед похідних кверцетину, модифікованих амінокислотами, було по 12 зразків формальованого кверцетину (по 6 зразків з кожною амінокислотою) та по 8 зразки його сукцильованих різновидів (по 4 зразків з кожною амінокислотою). Визначення вмісту екстрактивних речовин у витяжках проведено спектрофотометричним методом.

Бактеріологічні дослідження проведено дифузійним методом «колодязів» з визначенням діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів на середовищі Мюлера-Хинтона за допомогою стандартного набору тест-культур (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC6633, *P. vulgaris* ATCC 4636, *C. albicans* ATCC 885-653). Чутливість грибів визначали на середовищі Сабуро. При оцінці антибактеріальної активності досліджуваних рослинних екстрактів та їх модифікацій застосовували такі критерії: відсутність росту або наявність зони затримки росту до 10 мм розцінювалися як відсутність чутливості, 10–15 мм – як низька, 15–25 мм – як помірна і перевищення 25 мм – як висока чутливість мікроорганізму до випробувальної речовини. Дослідження проведені у трьох повторах.

За результатами первинного мікробіологічного скринінгу зразків природного кверцетину, вилученого з деревини малини звичайної, встановлено помірну чутливість *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, та *C. albicans* ATCC 653-885 щодо 1,0 % природного кверцетину (діаметри зон затримки росту у діапазоні від $(15,0 \pm 0,0)$ мм до $(17,7 \pm 0,5)$ мм). Референт-штами *P. vulgaris* ATCC 4636 та *P. aeruginosa* ATCC 27853 були мало чутливі до 1,0 % природного кверцетину деревини малини звичайної (діаметри зон затримки росту відповідно $(14,0 \pm 0,0)$ мм та $(14,3 \pm 0,5)$ мм). Протимікробна дія 2,0 % та 5,0 % природного кверцетину стосовно усіх досліджених тест-штамів мікроорганізмів була помірною (діаметри зон затримки росту у діапазоні від $(16,0 \pm 0,0)$ мм до $(22,3 \pm 0,5)$ мм). Встановлено помірну активність усіх формальованих та сукцильованих модифікацій кверцетину деревини малини звичайної щодо усіх 6 досліджених тест-штамів мікроорганізмів (діаметри зон затримки росту у діапазоні від $(15,0 \pm 0,0)$ мм до $(23,3 \pm 0,5)$ мм). Більшість зразків модифікованого кверцетину із додаванням амінокислот виявилися високо активними стосовно обох тест-штамів грампозитивних мікроорганізмів. *S. aureus* ATCC 25923 виявився високо чутливим стосовно 75,0 % формальованих та усіх сукцильованих, *B. subtilis* ATCC 6633 – стосовно 83,3 % формальованих та 100,0 % сукцильованих похідних кверцетину, модифікованих амінокислотами. В цілому високу чутливість *S. aureus* ATCC 25923 встановлено щодо 85,0 % зразків кверцетину, додатково модифікованого амінокислотами, *B. subtilis* ATCC 6633 – до 90,0 % зразків. Концентрації складових модифікацій не впливала на ступінь протимікробної активності досліджених зразків модифікованого кверцетину, екстрагованого з деревини малини звичайної. Діаметри зон затримки росту грампозитивних мікроорганізмів під впливом модифікацій кверцетину з амінокислотами знаходились у діапазоні від $(25,3 \pm 0,5)$ мм до $(27,7 \pm 0,5)$ мм. Понад третини з досліджених сукцильованих похідних кверцетину, додатково модифікованого амінокислотами (37,5 %), виявились високо активними щодо тест-штаму *E. coli* ATCC 25922 (діаметри зон затримки росту – $(25,3 \pm 0,5)$ мм). Стосовно решти досліджених тест-штамів грамнегативних мікроорганізмів та штаму *C. albicans* ATCC 653-885 усі 20 досліджених зразків кверцетину, додатково модифікованого амінокислотами, виявили помірну протимікробну дію з діапазоном зон затримки росту від $(20,0 \pm 0,0)$ мм до $(25,0 \pm 0,0)$ мм.

Отже, доведено перспективність пошуку та дослідження нових модифікацій кверцетину деревини малини звичайної з метою створення на їх основі нових протимікробних засобів.

РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРВИННОГО МІКРОБІОЛОГІЧНОГО СКРИНІНГУ ПОЛІФЕНОЛІВ МАЛИНИ ЗВИЧАЙНОЇ

Андреева І. Д., Осолодченко Т. П., Завада Н. П.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

У класифікації рослинних біологічно активних речовин поліфеноли займають провідне місце. Біологічні ефекти поліфенолів надзвичайно різноманітні та специфічні, що обумовлено різноманітністю їх хімічної будови. Рослинні поліфеноли мають широкий спектр біологічної активності, включаючи антиалергічну, антивірусну, антиканцерогенну, протизапальну, судиннорозширюючу, інгібують процеси перекисного окислення ліпідів, агрегації тромбоцитів, знижують крихкість і проникливість капілярів, впливають на різні ферментні системи. В останні роки з'явилися повідомлення про антибактеріальні властивості природних поліфенолів. Повідомлення про антибактеріальні властивості поліфенолів рослинного походження спонукають до нових досліджень цих речовин та для отримання їх синтетичних похідних з метою створення на їх основі нових протимікробних засобів.

Мета роботи – первинний мікробіологічний скринінг поліфенольних сполук, які були вилучені з різних частин малини звичайної (*Rubus idaeus*) віком від 3-х до 5-ти років. Проведені дослідження протимікробної активності 10-ти екстрактів *Rubus idaeus*, а саме по 2 зразки екстрактів фенольних сполук, виділених з деревини та листя, 4 зразки екстрактів макухи ягід та 2 зразки суміші екстрактів макухи ягід та деревини малини звичайної. Рослинну сировину піддавали екстракції 96,0 % етанолом та водою з додаванням або без додавання емульгатору твін-80 і солюбілізатору ПЕГ-40гро. Сухий залишок екстрагенту становив 1,0 %. Вміст екстрактивних речовин у витяжках визначено спектрофотометричним методом. Для первинного скринінгового дослідження поліфенольних сполук використані еталонні тест-культури грамозитивних і грамнегативних бактерій, які належать до різних таксономічних груп: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. vulgaris* ATCC 4636. Протигрибкову дію речовин досліджено на референтному штамі *C. albicans* ATCC 885-653. Антимікробну активність препаратів визначали дифузійним методом «колодязів» з вимірюванням діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів. Мікробне навантаження становило 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалося за стандартом McFarland. У роботу брали 18-24-х годинну культуру мікроорганізмів. Для бактерій використовували агар Мюлера-Хінтона. Для

S. albicans використовували агар Сабуро. Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів заміряли за допомогою мірної лінійки з точністю вимірювання 1,0 мм. При оцінці антибактеріальної активності досліджуваних рослинних екстрактів та їх модифікацій застосовували такі критерії: відсутність росту або наявність зони затримки росту до 10 мм розцінювалися як відсутність чутливості, 10–15 мм – як низька, 15–25 мм – як помірна і перевищення 25 мм – як висока чутливість мікроорганізму до випробувальної речовини. Дослідження проведені у трьох повторах.

При постановці дослідів додатково проводили контролю росту культури в середовищі без досліджуваних речовин, у розчиннику; контролю чистоти суспензії мікроорганізму (шляхом висіву на неселективні середовища) та стерильності середовища. В якості контролю для рослинних екстрактів використовували середовище без додавання рослинних екстрактів. Статистична обробка результатів експериментальних досліджень проведена з використанням загальноприйнятих методів параметричної статистики.

За результатами проведених досліджень встановлено, що ступінь чутливості тест-штамів грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів до переважної більшості екстрактів поліфенолів з малини звичайної (*Rubus idaeus*) був помірним. Висока чутливість щодо *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 та *P. aeruginosa* ATCC 27853 встановлена для 20,0 % досліджених зразків, щодо *B. subtilis* ATCC 6633 – для 40,0 %, щодо *P. vulgaris* ATCC 4636 – для 10,0 %. Половина досліджених екстрактів поліфенолів малини звичайної виявила високу антикандидозну дію. Щодо *S. albicans* ATCC 885-653 найактивнішими виявились 1,0 % водні екстракти з деревини і листя малини та 1,0 % водний та спиртовий екстракти макухи ягід малини (діаметри зон затримки росту в діапазоні від (26,7±0,5) мм до (33,7±0,9) мм). Найактивнішими виявились екстракти поліфенолів деревини та листя малини звичайної за допомогою води з додаванням емульгатору твін-80. Вони проявили високу протимікробну активність стосовно майже усіх досліджених референтних штамів мікроорганізмів (діаметри зон затримки росту в діапазоні від (24,3±0,5) мм до (34,3±0,5) мм).

Отже, за результатами первинного мікробіологічного скринінгу 10-ти водно-спиртових витягів з різних частин малини звичайної (*Rubus idaeus*) встановлено їх переважно помірний протимікробний ефект стосовно стандартного набору тест-штамів мікроорганізмів. Найактивнішими виявились екстракти з деревини та листя малини, екстраговані за допомогою води з додаванням емульгатору твіну-80. Результати проведених досліджень доводять доцільність подальшого поглибленого вивчення протимікробних властивостей найактивніших екстрактів поліфенолів малини звичайної з метою розробки на їх основі нових протимікробних засобів.

СУЧАСНИЙ СТАН ФАРМАКОГЕНЕТИКИ: ДОСЯГНЕННЯ ТА ВИКЛИКИ

Антоненко П.Б., Антоненко К.О.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Фармакогенетика відіграє важливу роль в ідентифікації пацієнтів з різною відповіддю на препарат, дозволяє уникати небажаних ефектів і оптимізувати дозу препарату. Генетичні особливості геному людини, що модулюють фармакологічну відповідь, представляє собою одонуклеотидні поліморфізми в генах. Ці поліморфізми кодують білки, які в свою чергу приймають участь в фармакокінетичних і фармакодинамічних процесах лікарських засобів.

Кількість фармакогенетичних тестів в останні десятиріччя стрімко зростає. Внесення фармакогенетичних даних в інструкції для використання лікарських засобів (їх маркування) займається організація Food Drug Administration (FDA), США. Дані стосуються:

- попереджень відносно застосування лікарських засобів (ЛЗ);
- показань до застосування ЛЗ;
- розвиток побічних ефектів ЛЗ;
- корекції дози і шляхів введення препаратів ЛЗ;
- взаємодії ЛЗ.

В Європі Королівська асоціація Нідерландів була створена Фармакогенетична робоча група (Pharmacogenetic Working Group, DPWG), метою якої став розвиток фармакогенетично обґрунтованих терапевтичних рекомендацій, які ґрунтуються на систематичному огляді літературі, допомозі лікарям і фармацевтам задля інтеграції рекомендацій в комп'ютеризовані системи для призначення лікарських засобів, їх поширення і автоматизованого відстеження.

Лікарські засоби, для яких була встановлена фармакогенетичне маркування і належали до наступних груп препаратів:

1. антидепресанти – трициклічні антидепресанти (6), інгібітори зворотного захоплення серотоніну, тощо;
2. нейролептики (антипсихотики);
3. антиконвульсанти;
4. наркотичні анальгетики;
5. протипухлинні, імуносупресанти – фторпіримідини, антрацикліни, тощо;
6. інгібітори протонної помпи;
7. антикоагулянти, антиагрегант;
8. противірусні засоби;
9. пероральні протидіабетичні засоби – похідні сульфанілсечовини.

Більша частина фармакогенетичних тестів стосується генів, що кодують активність ферментативних систем печінки:

CYP2C9 – 8 (з них 4 не потребують змін дозування ЛЗ);
CYP2C19 – 16 (з них 1 не потребує змін дозування ЛЗ);
CYP2D6 – 28;
UGT (uridine diphosphate glucuronosyltransferase) – 4;
DPYD (dihydropyrimidine dehydrogenase) – 3;
TPMT (thiopurine-S-methyltransferase) – 3;
CYP3A5 – 1.

Також декілька тестів визначають ймовірність розвитку побічного або терапевтичного ефектів: HLA-A; HLA-B – 5; IFNL3 (ген, що модулює активність інтерферону) – 2.

Добре відомо про існування міжетнічних відмінностей щодо дії генів, що визначають активність та безпечність лікарських препаратів. Тому у багатьох країнах проводять національні дослідження щодо поширення генетичних поліморфізмів геному.

Протягом 2014-2017 років на базі Одеського національного медичного університету нами було проведено порівняння поширення різних генотипів CYP2C19 і 2C9 південного заходу України (на прикладі Одеського регіону) відносно аналогічних показників інших країн. Поширеність активного алелю *1 гена *CYP2C19* в Одеському регіоні (89 %) була близькою до даних європейських країн та Ірану (84-90%) і значно вище, ніж в країнах Далекого Сходу (Південна Корея) (63%). Поширеність поліморфних алелів в Одеському регіоні - *2 і *3 – складала 10 і 0,5% відповідно. В європейських країнах ці показники склали 9-16 % і 0-1 % відповідно, в той же час в Південній Кореї – 28 і 9 %. За результатами генотипування *CYP2C19* в Одеському регіоні, 79 % індивідів були «швидкими метаболізаторами», 20% - «помірними» і 1 % - «повільними метаболізаторами».

Згідно дослідження генотипу *CYP2C9* в південно-західній частині України 76 % індивідів були «швидкими метаболізаторами»), 11 % - «помірними метаболізаторами», 2% - «повільними метаболізаторами». Отримані результати засвідчили наявність близької частоти «швидких метаболізаторів» південно-західного регіону України з європейськими країнами, а також значні відмінності з країнами Азії (наприклад, Іраном).

Зазначений поліморфізм може впливати на ефективність та ймовірність побічних ефектів пероральних антикоагулянтів (варфарин, неодикумарін), антиагрегантів (клопідогрел) тощо. Так, наявність мутантних алелів гену CYP2C9 обумовлює зменшення рекомендованої дози варфарину в 3-10 раз (с 5-7 мг/кг до 0,5-2 мг/кг).

Сподіваємось, що дослідження впливу генетичних чинників людини на дію лікарських препаратів буде сприяти подальшому поліпшенню фармакотерапії багатьох захворювань.

СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ПАГОНІВ ВЕРБИ

Артемова К.О., Малоштан Л.М., Кононенко А.Г.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Запальні процесивідіграютьважливу роль у розвитку тромбозів, щскільки під час запалення відбувається активація ендотелію та лейкоцитів, що включає виділення медіаторів запального процесу на поверхні тромбоцитів, лейкоцитів та тканинного фактора з ендотеліальних клітин судин з наступною активацією факторів зовнішнього шляху згортання. Одним із ключових напрямків дії ангіопротекторів є вплив на міграцію активованих лейкоцитів та на прозапальні медіатори.

Тому, метою нашого дослідженнястало вивчення протизапальної активності сухого екстракту з пагонів верби (СЕПВ) на моделі карагенінового набряку задньої лапи у щурів.

Набряк у щурів відтворювали субплантарним введенням 0,1 мл 1% розчину карагеніну в задню стопу щура. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму лапи у динаміці через 1, 2, 3, 4 і 24 год після введення карагеніну. Досліджуваний СЕПВ у дозах 20, 30 і 40 мг/кг вводили внутрішньошлунково. Диклофенак натрію вводили внутрішньошлунково в дозі 8 мг/кг. Антиексудативну активність досліджуваного екстракту визначали за здатністю зменшувати набряки у дослідних групах тварин в порівнянні з контрольною групою.

Отримані результати свідчать, що в 1-у годину дослідження спостерігалосьдостовірне зменшення набряку кінцівок щурів, яким вводили СЕПВ у дозах 30 та 40 мг/кг. Протизапальна активність СЕПВ в указаних дозах становила 53,74 % та 47,94 % відповідно, і була дещо нижчою ніж у "Диклофенаку". На 2-у годину експерименту спостерігалось зниження протизапальної активності в порівнянні з референтним препаратом. Впродовж наступних годин пригнічення розвитку набряку ураженої кінцівки було незначним. У експериментальних тварин, які отримували СЕПВ у дозі 20 мг/кг, динаміка розвитку запального процесу не відрізнялася від контрольних тварин у всі досліджувані терміни.

Таким чином, експериментальні дані можуть свідчити про вплив СЕПВ на початковий етап запалення, пов'язаний з виділенням гістаміну та серотоніну, оскільки досліджуваний екстракт в дозах 30 та 40 мг/кг достовірно зменшував набряк лап щурів в перші години експерименту. Однак механізм протизапальної дії досліджуваного екстракту, імовірно, не пов'язаний з пригніченням циклооксигеназної системи, оскільки протизапальна активність на 3-ю та 4-у години експерименту не була достовірною відносно тварин групи контрольної патології ні в одній з дослідних груп.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Бабаева С.М., Маджидова У.М., Магеррамова С.Н., Тахиров И.А.,
Асметов В.Я., Ганиев М.М.

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан
Кафедра Фармакологии

Ранее полученные нами нейрофармакологические и нейрохимические данные свидетельствуют о том, что мексидол обладает мембранопротекторными и антиоксидантными свойствами и проявляет себя, как эффективный корректор прооксидантных эффектов галоперидола. Для сопоставления нейрохимических изменений с сопутствующими поведенческими эффектами мы сочли целесообразным изучить препараты в нейрофармакологических опытах по тесту «открытое поле». Для сравнения полученных результатов, параллельно проводили эксперименты с применением пирацетама - классического представителя ноотропов, наиболее хорошо изученного в указанном направлении.

Опыты проводили на 140 белых беспородных крысах- самцах весом 200-220 грамм, при температуре экспериментального помещения 18-20 °С. Во избежание влияния суточных биоритмов на поведенческие показатели животных, эксперименты проводились в одно и то же время суток, обычно в первой половине дня. Препараты – галоперидол (0,5-3 мг/кг), мексидол (5-10-15-25 мг/кг) и пирацетам (5-7,5 мг/кг) вводили животным внутрибрюшинно, с учетом времени ожидаемого максимума поведенческого эффекта. Контрольным группам животных вводили 0,9% изотонический раствор натрия хлорида. Во всех вариантах регистрацию поведенческих показателей животных осуществляли визуально в течение 5-и минут. Полученные данные обработали статистически с использованием параметрического критерия Стьюдента.

Установили, что предварительное введение постсинаптических доз галоперидола дозозависимо угнетает все зарегистрированные показатели поведения крыс по тесту «открытое поле». Несмотря на то, что мексидол в нейрохимических опытах проявляет себе как мощный корректор прооксидантных эффектов галоперидола, однако в поведенческих опытах он оказался неэффективным, даже усиливал угнетающие эффекты галоперидола в отношении двигательной и вертикальной активности поведения крыс по тесту «открытое поле».

На фоне пирацетама в дозе 7,5 мг/кг визуально наблюдалась частичная активация отдельных компонентов поведения подопытных животных по изученному тесту. Однако усиление таких параметров поведения, как двигательная активность, исследовательская активность и

вертикальная активность оказались статистически незначимыми. При сочетанном применении пирацетама с галоперидолом также не отмечалось существенного изменения в поведении подопытных животных, независимо от применяемых доз как пирацетама, так и нейролептика.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что несмотря на то, что мексидол эффективно устраняет прооксидантные эффекты галоперидола, его не целесообразно применять в качестве корректора поведенческих эффектов галоперидола по тесту «открытое поле».

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА МОЛОДЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПЛАЗМЫ КОРДОВОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Бабийчук Л.В.¹, Бабийчук В.Г.¹, Коваль С.Н.²

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков, Украина¹

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина²

Согласно концепции гомеостаза, в постоянно меняющихся условиях внешней среды функционирование организма возможно только при постоянстве жизненно важных параметров его внутренней среды, которое достигается за счет согласованной деятельности множества регуляторных механизмов.

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) дает возможность оценить эффективность взаимодействия сердечно-сосудистой и других систем организма. Параметры ВСР отражают жизненно важные показатели управления физиологическими функциями организма – вегетативный баланс и функциональные резервы механизмов его управления. В настоящее время спектральные методы анализа ВСР получили широкое распространение в медицинской практике. Применение спектрального анализа дает возможность количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма сердца, отражающие активность определенных звеньев регуляторного механизма.

Спектральный анализ ВСР заключается в идентификации его волновой структуры. Спектральные методы применяются исключительно для анализа коротких (от 2 до 10 мин) участков ритмограммы.

В спектре, полученном при анализе коротких записей (от 2 до 5 минут), различают три основные спектральные компоненты:

1. Высокочастотные колебания (ВЧ) (HF – high frequency) – мощность в этом диапазоне отражает модулирующее влияние парасимпатического отдела ВНС на пейсмекерную активность синусового узла.

2. Низкочастотные колебания (НЧ) (LF – low frequency) – обусловлены как периодически возникающими всплесками симпатической вазомоторной активности (собственный ритм сосудодвигательного центра), так и колебаниями ритма АД, реализуемого через барорефлекторные механизмы. На мощность в этом диапазоне преимущественно оказывает влияние изменения тонуса симпатического отдела ВНС.

3. Очень низкочастотные колебания (ОНЧ) (VLF – very low frequency) – тесно связаны с психоэмоциональным напряжением и

предположительно являются индикатором управления гуморально-метаболическими процессами.

Наиболее информативный показатель, который используется при анализе функциональной адаптации ССС – общая мощность спектра, или полный спектр частот, характеризующих ВСР (ОМС) (TP – Total power).

Известно, что плазма кордовой крови содержит большое количество биологически активных веществ, в том числе гормоны, нейропептиды, цитокины, аминокислоты. Это предположительно объясняет возможный механизм повышения функциональной активности гуморального звена регуляции после введения препарата.

В эксперименте были задействованы белые беспородные 6-ти месячные крысы.

Первая группа – интактные животные;

Вторая группа – контрольные животные, которым вводили 1 мл физиологического раствора;

Третья группа – животные, которым вводили плазму кордовой крови в объеме 1 мл.

Анализ волновой структуры сердечного ритма у интактных молодых животных показал преобладание быстрой (рефлекторной) системы регуляции сердечного ритма. В структуре общей спектральной мощности нейрогуморальной регуляции (TP) преобладала активность симпатического и парасимпатического отдела ВНС (LF-компонент и HF-компонент), а также гуморального звена регуляции (VLF-компонент).

Введение контрольным 6 месячным крысам физиологического раствора не сопровождалось существенным изменением основных показателей спектрального анализа ВСР в различные сроки наблюдений (на следующие сутки, через 3 дня, неделю и месяц). На данных этапах исследований показатели TP достоверно не менялись по отношению к контролю.

Установлено, что на следующие сутки и через 3 суток после введения плазмы кордовой крови значения общей спектральной мощности возрастали по сравнению с контролем. Отмечается значительная активация симпатического и парасимпатического звена регуляции, что на спектрограмме проявляется увеличением удельного веса LF- и HF-волн.

Обращает на себя внимание тот факт, что наряду с выше отмеченными изменениями удельный вес VLF-волн практически не изменялся, а уровень гуморально-метаболических соответствовал исходным показателям.

Через неделю и месяц после применения плазмы кордовой крови у молодых крыс общая мощность спектра нейрогуморальной регуляции снижалась по сравнению с предыдущими сроками наблюдений и

соответствовала контрольным значениям. На данных этапах экспериментальных исследований уменьшалась активность вегетативных центров.

Экспериментальные данные, полученные нами при исследовании ВСР у крыс различных возрастных групп на фоне применения плазмы кордовой крови, дают возможность предположить, что на ранних этапах экспериментальных исследований одной из основных особенностей действия плазмы кордовой крови является повышение функциональной активности ВНС, в то время как активность гуморально-метаболического звена оставалась неизменной. В отдаленные сроки наблюдений значения общей спектральной мощности нейрогуморальной регуляции соответствовали исходному уровню.

ПЕРСПЕКТИВЫ КОРРЕКЦИИ НЕГАТИВНОГО ВЛИЯНИЯ ЭТАНОЛА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ ВЕЩЕСТВАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.

Багирова Н.В.

М.н.с. Института Физиологии им. акад. А.Караева, НАНА.

Репродуктивная функция в человеческом организме обеспечивается несколькими органами, позволяющими осуществлять процесс полового размножения. Если рассматривать ее комплексно, то необходимо отметить, что в соответствии с определением ВОЗ, недостаточно не иметь заболеваний органов этой системы, для того чтобы считаться здоровым и способным к продолжению рода человеком. Дополнительными критериями полноценной репродуктивности являются также умственное, психическое и физическое здоровье и благополучие в социальном смысле.

У людей, которые любят крепкие напитки, часто интересует вопрос о том, как действует алкоголь на репродуктивную функцию организма человека? Прежде всего при хроническом применении этанол вызывает повреждение репродуктивных клеток у женщин необратимо: они так и остаются в системе и представляют опасность для плода. Оплодотворенная клетка, поврежденная алкоголем, повышает риск серьезных нарушений развития и возникновения генетических заболеваний, т.е. оказывает негативное влияние на плод.

Никто не гарантирует, что произойдет оплодотворение именно больной клетки, но от печальных ситуаций никто не застрахован. Мужской организм построен иначе и имеет возможность обновления репродукции. Тем не менее для того, чтобы полностью восстановить состав спермы, должно пройти около 3-6 месяцев. Если в течение этого времени не употреблялся алкоголь, происходит полное обновление сперматозоидов.

Также помимо половых клеток страдает и вся система: происходит снижение либидо и ухудшение качества работы органов, оказывающее влияние на весь организм в целом. Действие этилового спирта вызывает и гормональные мутации (гормоны ломаются из-за токсинов, происходит неправильная выработка). Организм женщины со временем начинает страдать избытком мужских гормонов (тестостерон), мужчин – женских (эстроген). Меняется внешний облик, характер, происходят психические нарушения и развивается импотенция.

Учитывая негативное влияние хронического употребления этанола на репродуктивную функцию организма, мы поставили перед собой цель изучить как масло полученное из семян подорожника и сельдерея, которые широко выращиваются в Азербайджане и используются в народной медицине, влияет на концентрацию женских и мужских половых гормонов и на репродуктивную функцию организма.

ПЕРСПЕКТИВИ МЕДИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ БУЗИНИ ЧОРНОЇ ТА БУЗИНИ ТРАВ'ЯНИСТОЇ

Бібен М.І., Мельник М.В.

Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна

Рід Бузинові (*Sambucus* L.) налічує близько 35 видів рослин, які зустрічаються як в районах з помірним так і субтропічним кліматом, а також в Австралії. На території України зростають три види, які відомі своїми цілющими властивостями: бузина чорна, бузина червона та бузина трав'яниста.

Бузину завжди вважали лікарською рослиною. Офіційна медицина не спростовує цю думку, підтверджуючи наявність в бузині безліч біологічно активних речовин (БАР). Унікальність бузини, ще і в тому, що лікувальні властивості мають практично всі частини рослини: квіти, ягоди, листя, кора, тощо. Виключенням є стебла, які через значний вміст ціанідів є токсичними.

Листя і кора бузини червоної виявляє проносну і блювотну дію. Водний теплий настій і спиртову настоянку квітів використовують як потогінний засіб при простудних захворюваннях. Настій квітів використовують при ангінах, запальних процесах ротової порожнини, у вигляді полоскань. Рослина проявляє також інсектицидну та фітонцидну дію, тому настій листя використовують у боротьбі з шкідниками.

Бузина трав'яниста - отруйна рослина, однак є дані про лікування нею хронічних форм невралгії, водянки та хронічних форм хвороб нирок.

Бузина чорна внесена до фармакопей Британії, Австрії, Франції, Швейцарії, Чехії, Угорщини та Румунії. Застосовують як потогінний засіб, при застуді, кашлі, для інгаляцій та полоскань, а препарати на її основі - при ларингітах, бронхітах, фарингітах тощо. Слід відмітити імуностимулюючий ефект бузини чорної. Невипадково в США в сезон застудних захворювань препарати на її основі б'ють рекорди по продажам. Американські спеціалісти встановили, що такі засоби сприяють зменшенню тяжкості та перебігу грипу. А їхні ізраїльські колеги уточнюють, що тривалість захворювання при прийомі бузини зменшується в середньому на 4 дні. Крім того, бузина ефективна на пізніх стадіях циклу грипу. Такі дивовижні властивості обумовлені її активними речовинами, в тому числі антоціаном ціанід-3-глюкозидом.

Квіти містять флавоноїди (кварцетин, кемпферол та їх глікозиди), антоціани, дубильні речовини, органічні кислоти (яблучна, оцтова, валеріанова), фенолкарбонові кислоти (*n*-кумарова, хлорогенова), тритерпеноїди, ціаноглікозиди, амінокислоти, ефірні олії, каротиноїди,

аскорбінову кислоту, макро- та мікроелементи (Pb, Mg, Ca, Al, Fe, Zn, K, Si, Mn, Na, Ag).

Кора містить 2,13 % полісахаридів, дубильні речовини, вітаміни, хлорофіл, каротиноїди та стероїди. До складу насіння входять жирна олія, що вміщує каприфолонову, азелаїнову, малонову, пропіонову, олеїнову кислоти, також тригліцериди та алкалоїди. У корінні містяться сапоніни, дубильні речовини, гіркі речовини.

Стебло вміщує вищі аліфатичні вуглеводи, циклітоли, вищі аліфатичні спирти. У плодах є цукри, пектин, антоціани, сліди ціаногенного глікозиду та невідомий глікозид, гіркі речовини та вітамін С.

Отже, перспективою та практичним значенням стало аналіз хімічного складу та використання сировини бузини чорної та бузини трав'янистої

КОРЕКЦІЯ ОРАЛЬНОГО ДИСБІОЗУ ФІТОЗАСОБАМИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ НА ТЛІ ПРОВЕДЕННЯ АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ

Богату С.І.

Одеський національний медичний університет, м.Одеса, Україна

Інфекція *Helicobacter pylori* (НР) за поширеністю займає друге місце після збудника карієсу *Streptococcus mutans*. За даними мета-аналізу, проведеним у 2017 році, більше половини населення у всьому світі інфіковані цим мікроорганізмом, причому у розвинутих країнах (країни Західної Європи, США) його поширеність значно менша у порівнянні із країнами, що розвиваються (Латинська Америка, Африка), де вже більшість дітей інфіковані НР до 10-річного віку. За даними Скрыпник І.Н., 2014; Ткач С.М., 2015 в Україні середній рівень поширеності хелікобактеріозу серед дорослого населення досить високий і складає 70-80%. НР – етіологічний фактор таких захворювань як хронічний гастрит типу В, виразкова хвороба шлунку та ДПК, MALT-лімфома та рак шлунку.

Вважали, що єдиним природнім місцем існування НР, є слизова оболонка шлунку, хоча Барі Маршал вказував на можливість існування позагастрального джерела інфекції НР, в першу чергу ротової порожнини, що пізніше було підтверджено численними дослідження зарубіжних вчених (Testerman T.L., Morris J., 2014; Shahnwaz K., Tabassum H., Shahnawaz K., 2015; Gomes C.C. et al., 2016; Yee J.K.C., 2017; Krzyzek P., Gosciniak G., 2018).

Стандартом лікування НР-асоційованої патології є застосування різних схем антихелікобактерної (ерадикаційної) терапії (АХБТ), яка базується на клінічних настановах МОЗ України. Останніми роками проведення АХБТ ознаменувалось низкою побічних реакцій, серед яких нечутливість з боку бактерій до проведеної терапії, алергічні реакції, розвиток дисбіозу розвитку (як у кишківнику, так і в порожнині рота) (Маев І.В. и соавт., 2012; Бабак О.Я., Башкирова А.Д., 2015), який призводить до загострення та обтяження основних стоматологічних захворювань – карієсу, стоматиту, захворювань пародонта (Левицький А.П. зі співав., 2008; Томилина Т.В., 2013).

Тому актуальним є пошук засобів природнього походження для профілактики та лікування дисбіозу у порожнині рота та кишківнику.

Метою дослідження було вивчення вираженості дисбіотичних змін у ротовій порожнині та можливості їх корекції за рахунок фітогелів, що містять кверцетин та лецитин.

Було досліджено 88 пацієнтів із хелікобактер-асоційованим гастритом (ХГ) та гастродуоденітом (ХГД) віком 18-35 років. Контрольну групу склали пацієнти того ж віку та статі без соматичної патології.

Діагноз хронічного гастриту та гастродуоденіту, асоційованих із НР, було верифіковано на основі скарг, збору анамнезу, клінічного огляду та проведення інструментальних методів дослідження (ФГДС із прицільною біопсією).

З боку порожнини рота пацієнтам проводили наступні маніпуляції: визначення стану тканин пародонта на основі гігієнічних та пародонтальних індексів, а також проведення біохімічного аналізу ротової рідини, яку збирали натщесерце впродовж 5 хв (не менше 2 мл слини), перед цим не можна було снідати та чистити зуби.

Дисбіотичні зміни в ротовій порожнині визначали на основі стану місцевого неспецифічного імунітету та рівню мікробного обсіменіння за такими показниками як активність лізоциму та уреаз, на основі яких розраховували ступінь ступіньдисбіозу (СД) за А.П.Левицьким.

Дослідження проводили на початку лікування, через 1 та 6 місяців після лікування.

В ході дослідження отримали наступні результати.

У всіх пацієнтів в порожнині рота виявили зміни з боку тканин пародонта, у 81,4% пацієнтів був діагностований хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ).

Біохімічний аналіз ротової рідини до початку лікування виявив наступне: у пацієнтів із ХГ – зниження активності лізоциму в 2,9 рази, підвищення активності уреаз в 1,6 разів і як наслідок зміщення рівноваги у бік патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, на що вказує СД збільшений у 6,8 рази. У пацієнтів із ХГД активність лізоциму знижена у 1,95 рази, навпроти активність уреаз збільшена у 5,14 разів, що призвело до збільшення СД у 19 разів.

Всім пацієнтам проводилася комплексне лікування: для ерадикації НР була призначена потрійна АХБТ, стоматологом проводилося лікування ХКГ згідно із протоколом.

Результати проведених біохімічних досліджень ротової рідини, виконані у різні терміни спостереження (через 1 та 6 місяців), показали, що базова терапія захворювань пародонта у пацієнтів із поєднаною патологією ШКТ, яким був проведений курс ерадикаційної терапії, не дає стійкого лікувального ефекту (через 6 місяців СД у пацієнтів із НР-асоційованими ХГ та ХГД збільшується у 4,47 та 6,1 рази у порівнянні із даними після лікування та не відрізняється від вихідних високих значень), що призводить до рецидивів захворювань пародонта та скорочення термінів ремісії.

Таким чином, для лікування ХКГ у даної групи пацієнтів недостатньо проведення лише базової терапії захворювань пародонта, тому доцільно додатково проводити підтримуючу терапію в порожнині рота для досягнення тривалої ремісії та попередження рецидивів захворювання.

Для корекції дисбіотичних змін, що виникають у даної категорії пацієнтів було запропоновано включити додатково в схему лікування антидисбіотичні засоби патогенетичної дії для місцевого застосування у ротовій порожнині, до складу яких входять пребіотики, біофлавоноїди та гепатопротектор– фітогель «Квертулін» (перша група) та фітогель «Леквін» (друга група). Фітогелі застосовували двічі на день шляхом нанесення на ясна верхньої та нижньої щелеп після їжі на 15-20 хв впродовж 14 днів.

Після закінчення лікування пацієнтам проводили повторний біохімічний аналіз ротової рідини – через 1 та 6 місяців.

Отримано наступні результати: застосування «Квертуліну» у пацієнтів із ХГ та ХГД дозволило підвищити місцевий антимікробний захист (активність лізоциму через 6 місяців збільшена у 1,6 рази), знизити ступінь мікробного обсіменіння (активність уреаз знижується у 1,2 та 1,23 рази відповідно) та як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота, що наочно відображає СД, розрахований за А.П.Левицьким (через 6 місяців СД знижений у 1,97 та 1,98 рази відповідно); застосування «Леквіну» у пацієнтів із ХГ та ХГД дозволило підвищити активність місцевого неспецифічного імунітету (активність лізоциму через 6 місяців збільшена у 2,32 та 1,9 рази відповідно), знизити ступінь мікробного обсіменіння (активність уреаз знижується у 2 та 2,7 рази відповідно) та як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота, що наочно відображає СД, розрахований за А.П.Левицьким (через 6 місяців СД знижений у 4,3 та 3,6 рази відповідно у порівнянні із даними до лікування).

Таким чином, призначення оральних фітогелів, до складу яких входять компоненти природнього походження – кверцетин, інουλін, лецитин та цитрат кальцію – чинять виражений антидисбіотичний ефект, знижуючи мікробне обсіменіння ротової порожнини та підвищуючи активність місцевого неспецифічного імунітету. Причому «Леквін» чинить більш виражений пролонгований ефект у порівнянні із «Квертуліном».

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 1,2,3-ТРИАЗОЛО-1,4-БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ ЯК ПРОТИТРИВОЖНИХ ЗАСОБІВ

Боцула І. В., Кіреєв І. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Прискорений темп сучасного життя, економічні проблеми, побутові негаразди, онкологічні захворювання, безпліддя створюють умови для формування хронічного стресу, на тлі якого розвиваються тривожні стани.

Механізм формування та розвитку тривожних розладів досить складний. За сучасними уявленнями розвиток тривожного стану є результатом виникнення системного регуляторного дисбалансу різних нейромедіаторів на різних рівнях структурно-функціональної організації. Ключове місце у формуванні дисбалансу посідає ГАМК-ергічна система, адже саме порушення ГАМК-залежних процесів в ЦНС опосередковують дисфункцію серотонін-, катехоламін- і пептидергічних систем, зумовлюючи в подальшому розвиток порушення адаптації. Терапія тривожних розладів комплексна і базується на застосуванні анксиолітиків (бензодіазепінового та небензодіазепінового ряду) та антидепресантів (неселективних інгібіторів захоплення моноамінів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну).

В даний час лідерські позиції по частоті застосування серед лікарських засобів групи анксиолітиків продовжують займати похідні бензодіазепіну. Більшість протитривожних засобів бензодіазепінової структури є похідними 1,4-бензодіазепіну. У зв'язку з легкою заміщуваністю радикалів в різних положеннях в молекулі бензодіазепіну на сьогодні було синтезовано і досліджено понад 3 тисячі сполук, з яких кілька десятків зареєстровані в різних країнах в якості лікарських засобів. Реалізація їхніх клінічних ефектів здійснюється за рахунок зв'язування з бензодіазепіновими рецепторами в різних відділах ЦНС: ретикулярній формації стовбура головного мозку та неспецифічних ядрах таламуса (седативний ефект), мигдалеподібних комплексах лімбічної системи (анксиолітичний), полісинапсах спинного мозку (міорелаксуючий) та гіпокампу (протисудомний).

Незважаючи на ефективність застосування бензодіазепінів при тривожних розладах, панічних атаках, хронічному стресі, безсонню, при тривалому чи неконтрольованому прийомі вони здатні викликати побічні реакції: від відчуття неспокою до синдрому відміни чи залежності.

Враховуючи вище сказане, актуальним завданням стає пошук анксиолітиків серед похідних 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепінів з мінімізацією побічних ефектів.

РИСКИ КОМБИНИРОВАНИЯ ХЛОРГЕКСИДИНА БИГЛЮКОНАТА С ДРУГИМИ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИМИ И АНТИСЕПТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Бугай А.В.¹, Семченко К.В.¹

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина¹

Хлоргексидина биглюконат – лекарственный препарат, который давно зарекомендовал себя хорошими дезинфицирующими и антисептическими свойствами на протяжении более половины столетия.

Хлоргексидина биглюконат проявляет свою эффективность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и вирусов, а также достаточно стабилен, что положительно сказывается на его фармакологическом действии.

Бактериостатическое действие (как водных, так и спиртовых растворов) хлоргексидина биглюконата наблюдается в концентрации 0,01% или менее; бактерицидное - в концентрации более 0,01% при температуре 22⁰С и воздействии в течение одной минуты. Хлоргексидина биглюконат взаимодействует на саму клетку патогенных микроорганизмов, тем самым вызывая ее разрушение и гибель [3].

Фунгицидное действие хлоргексидина биглюконата проявляется уже при концентрации 0,05%, и воздействии в течение десяти минут. При концентрации 0,01-1% мы можем наблюдать воздействие на патогенные вирусы. На споры бактерий хлоргексидина биглюконат действует только при повышенной температуре. Сохраняет активность в присутствии крови, гноя, различных секретов и органических веществ. Крайне редко вызывает аллергические реакции, раздражение кожи и тканей.

Нами было проанализировано взаимодействие хлоргексидина биглюконата в комбинации с другими известными дезинфицирующими и антисептическими веществами с последующим выбором необходимого сочетания лекарственных веществ в лекарственной форме.

Так, было обнаружено, что при взаимодействии хлоргексидина биглюконата с препаратами йода существует риск развития дерматита. В связи с этим данная комбинация невозможна. При сочетании этанола и хлоргексидина биглюконата наблюдалось усиление фармакологического действия второго [1].

Хлоргексидина биглюконат 2% в сочетании с 70 % этанолом обеспечивал значительно более высокую эффективность, чем 70 % раствор этанола [2]. В связи с этим данная комбинация лекарственных веществ может рассматриваться для дальнейших исследований.

Препарат не применяют в сочетании с анионными соединениями, в том числе с мылом. Препарат несовместим с карбонатами, хлоридами,

фосфатами, боратами, сульфатами и цитратами. Также хлоргексидина биглюконат увеличивает чувствительность микроорганизмов к действию канамицина, неомицина, цефалоспоринов и хлорамфеникола. Образует токсичное соединение при смешивании с гипохлоритом натрия (NaOCl) — пара-хлоранилин ($p\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$). Хлоргексидин несовместим с детергентами, содержащими анионную группу (сапонины, натрия лаурилсульфат, сульфокислота, натрия карбоксиметилцеллюлоза) и мылами.

Таким образом, хлоргексидина биглюконат является достаточно активным лекарственным препаратом с широким спектром действия. Препарат достаточно эффективен, а также нашел широкое применение в качестве дезинфицирующего и антисептического средства. Одним из наиболее важных его преимуществ можно выделить то, что его фармакологический эффект не снижается при наличии биологических жидкостей и гноя, а взаимодействие хлоргексидина биглюконата и этилового спирта при сочетанном применении повышает его эффективность. Противопоказанием к применению данного лекарственного препарата можно отнести только детский возраст, гиперчувствительность, дерматит, а также аллергические реакции. Также нужно подчеркнуть, что хлоргексидина биглюконат нельзя наносить на раны и слизистые поверхности.

ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ НОВОЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗИ З АМІНОГЛІКОЗІДОМ

Бутко Я.О.¹, Меленченко Н.О.²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний центр громадського здоров'я», м. Харків, Україна

Проблема лікування гнійних ран була і є актуальною для медицини. Це пов'язано з постійним збільшенням травм, транспортних аварій, післяопераційних ускладнень та ін. Одним із способів вирішення цієї проблеми є впровадження нових безпечних лікарських засобів у терапію ранового процесу. До нових препаратів ставляться високі вимоги не тільки стосовно ефективності, але й безпеки їх використання. Обов'язковою умовою при доклінічному вивченні лікарських препаратів є дослідження гострої та хронічної токсичності.

Метою даної роботи було дослідження безпеки нової мазі з аміноглікозидом. Враховуючи, що нова мазь є засобом для зовнішнього застосування, гостру токсичність вивчали при шкірно-резорбтивному шляхах уведення мазі, хронічну – при нашкірному нанесенні.

Вивчення гострої токсичності при нанесенні на шкіру мазі з амікацином проводили на 24 мишах обох статей масою 18-24 г та 24 білих безпородних щурах обох статей масою 180-210 г (n=6). Миші та щури першої групи були інтактним контролем, другій групі мишей і щурів наносили на шкіру мазь з аміноглікозидом у дозі 2500 мг/кг, третій – у дозі 5000 мг/кг, четвертій – у дозі 15000 мг/кг. Мазь мишам наносили на спину та очеревину, щурам наносили на вистрижену ділянку шкіри спини.

З метою виявлення більш повних токсичних властивостей препарату було проведене вивчення гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні мазі. Вивчення гострої токсичності цим шляхом уведення мазі з аміноглікозидом у дозі проводили на 12 білих безпородних щурах обох статей масою 180-230 г. Тварини першої групи були інтактним контролем, другій групі щурів для внутрішньошлункового введення мазі з аміноглікозидом використовували максимальну дозу четвертого класу токсичності – у дозі 5000 мг/кг. Дози мазі при нашкірному та внутрішньошлунковому введенні були обрані згідно з вимогами методичних рекомендацій ДЕЦ МЗ України.

Комплекс досліджень хронічної токсичності мазі з аміноглікозидом проведено на 48 білих щурах обох статей масою 190-230 г. Перша група була інтактним контролем, другій групі наносили мазь з аміноглікозидом у дозі 2 г/кг, на ділянці спини розміром 2x2 см. Мазь наносили щодня на

депільовану поверхню тіла тонким шаром протягом 3 місяців. Тривалість токсикологічного експерименту була 90 днів.

Результати проведених досліджень показали, що після 14-денного спостереження за тваринами дослідних групи, з моменту нанесення мазі з амікацином (у дозі 2500 мг/кг, 5000 мг/кг, 15000 мг/кг), загибелі тварин не відмічалось, загальний стан і поведінка тварин цих груп не відрізнялися від контрольної групи. Всі миші та щури мали нормальний апетит, шкіра була звичайного кольору, температура тіла не змінювалась. У всіх тварин зміни кольору сечі, калу й діарея не спостерігались. Також загибелі тварин при внутрішньошлунковому введенні препарату не спостерігалась. У перші години після введення мазі дещо знизилась рухова активність та апетит тварин у порівнянні з контрольною групою щурів. Однак після першої доби спостерігалась нормалізація стану щурів: вони мали нормальний апетит, рухомість, шкіра була звичайного кольору, температура тіла без змін, колір калу та сечі у нормі.

Отримані результати гострої токсичності при однократному нашкірному нанесенні мишам і щурам та внутрішньошлунковому введенні щурам свідчать, про відсутність токсичного впливу мазі з аміноглікозидом. Відповідно до класифікації речовин за токсичністю мазь «Інфларакс» при внутрішньошлунковому введенні належить до V класу токсичності (практично нетоксичних речовин – $LD_{50} > 5000$ мг/кг).

При проведенні хронічних токсикологічних досліджень встановлено, що тривале місцеве використання нової мазі не викликає негативного впливу на загальний стан і поведінку тварин. Протягом усього експерименту тварини, яким наносили досліджувану мазь, за зовнішніми ознаками, поведінкою й апетитом не відрізнялися від інтактних тварин. Усі життєві випорожнення у них відбувалися без яких-небудь відхилень від норми, чітко проявлялися орієнтовні та захисні рефлексії. Маса тіла щурів під кінець дослідження збільшилася на 18,6% у контрольній і на 18,2% у досліджуваній групі, що не мало достовірних відмінностей.

Оцінюючи результати дослідження з вивчення впливу тривалого застосування мазі з аміноглікозидами на периферичний склад крові піддослідних тварин, можна зробити висновок, що коливання вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів як на початку дослідження, так і протягом усього періоду спостереження знаходилися в межах фізіологічної норми.

Таким чином, проведені токсикологічні дослідження показали, що нова комбінована мазь з аміноглікозидом є засобом з високим рівнем безпеки, що відповідає сучасним вимогам до розробки нових препаратів та може бути рекомендована для подальших доклінічних випробувань з метою виявлення ефективності фармакологічного препарату.

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛИСТЯ MELISSA OFFICINALISL.

Водославський В.М., Лаврович У.В.
Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна

Мелісу лікарську більше 2000 років використовують в народній і науковій медицині багатьох країн світу. Вперше вона була описана в творі Теофраста «Historia plantarum». Мелісу широко застосовують як спазмолітичний засіб, що регулює роботу травного тракту, особливо при метеоризмі, як болезаспокійливий засіб. Рекомендують при мігрені, безсонні, болісних менструаціях, шкірних висипах, зовнішньо - у вигляді припарок і компресів для лікування фурункулів і полоскання при запаленні ясен.

У народній медицині листя і верхівки пагонів з квітками вживають всередину при тахікардії, гіпертонічній хворобі, бронхіальній астмі, невралгіях, мігрені, безсонні, анемії, меланхолії, як проносний і потогінний засіб, при холециститі, атеросклерозі, жовчно-кам'яній хворобі, для посилення лактації. Листя і верхівки пагонів застосовували зовнішньо при зубному болю, ревматизмі, ударах і виразках.

Метою роботи було вивчення морфолого-анатомічних ознак листя меліси лікарської.

Для дослідження використовували повітряно-суху рослинну сировину. Виготовлення та дослідження мікропрепаратів проводили за загальноприйнятими методиками. Як просвітлюючу рідину використовували розчин хлоралгідрату. Діагностичні мікроскопічні ознаки вивчали за допомогою мікроскопа БІОЛАМ Р-15 (окуляр – $\times 7$, $\times 10$, $\times 15$, об'єктиви – $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$). Отримані дані фіксували за допомогою схематичних рисунків та фотознімків.

Морфологічні ознаки. Листки прості, черешкові, із помітною середньою жилкою та виступаючим сітчастим жилкуванням, опушені знизу, зверху – голі; листкова пластинка яйцеподібної форми, від 2 см до 8 см завдовжки і 1 - 6 см завширшки, із загостреною верхівкою та основою від заокругленої до серцеподібної форми, краї пластинки від городчастої до зубчастої форми. Колір верхньої поверхні темно-зелений, нижньої поверхні – яскраво-зелений. Запах лимонний. Смак гіркувато-пряний, трохитерпкий.

Мікроскопічні ознаки. На верхній епідермі клітини мають звивисті оболонки і короткі прямі одноклітинні конічні покривні волоски із помітно складчастою кутикулою; продихи відсутні; присутні два типи залозистих волосків: з одноклітинною ніжкою та одно- або двоклітинною

округлою голівкою; з конічною клітиною основи та двома тонкостінними, злегка витягнутими секреторними клітинами; трапляються поодинокі покривні волоски дуже різної довжини з кутикулою. На нижній епідермі клітини звивисті, менші за розмірами від клітин верхньої епідерми; діацитний тип продихового апарату, клітини якого підняті над поверхнею епідерми; багатоклітинні однорядні покривні волоски із загостреними кінцями та товстою бородавчастою кутикулою; поодинокі покривні волоски, подібні до тих, що знаходяться на верхній поверхні, але трохи довші; восьмиклітинні ефіроолійні залозки характерні для представників родини *Lamiaceae*; залозисті волоски із одно-, дво-і триклітинними ніжками та одноклітинними або, значно рідше, двоклітинними голівками. Край листкової пластинки має гострі одноклітинні або двоклітинні покривні волоски з складчастою кутикулою.

Встановлено основні діагностичні ознаки листя меліси лікарської, які будуть використані для стандартизації сировини.

ОЦІНКА ПСИХОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АНАЛОГА ФУНКЦІОНАЛЬНО АКТИВНОЇ ДІЛЯНКИ НЕЙРОПЕПТИДУ Y

Гаврилов І.О.¹, Штриголь С.Ю.¹

¹Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

Нейропептид Y (NPY) відіграє важливу роль у регуляції багатьох фізіологічних і патологічних процесів у організмі людини. NPY долучений до контролю енергетичного обміну, відповіді організму на стрес, емоційної поведінки, пам'яті тощо. Нонапептид, який є аналогом функціонально активної ділянки NPY, був синтезований за нашим замовленням компанією Shanghai Apeptide Co., Ltd. (Китай). Амінокислотна послідовність нонапептиду: H-Ile-Asn-Leu-Nle-Ser-Arg-Asn-Arg-Tyr-NH₂.

Вважається, що саме С-кінцева ділянка NPY відповідає за зв'язування з рецепторами. Тому нонапептид повинен мати, принаймні частково, властивості нативного пептиду. Нонапептид вводили інтраназально, тому що цей шлях введення робить можливим високу церебральну біодоступність, дозволяє запобігти швидкого руйнування протеазами шлунка та крові й уникнути небажаної дії на периферійні органи. Метою наших досліджень було оцінити психотропні властивості нонапептиду та його взаємодію зі сполуками, що збуджують та пригнічують центральну нервову систему.

Дослідження проводили на мишах та щурах. Були використані психофармакологічні тести: відкрите поле, піднесений хрестоподібний лабіринт, тест конфліктної ситуації за Вогелем, умовний рефлекс пасивного уникнення (УРПУ) в інтактних тварин і на моделі скополамінової амнезії, тест примусового плавання з навантаженням, тест підвішування за хвості тест екстраполяційного вивільнення. Взаємодію зі збуджувальними сполуками вивчали з використанням кофеїну у дозах 10 мг/кг та 120 мг/кг, пентилентетразолу 90 мг/кг та тіосемікарбазиду 25 мг/кг. Взаємодію з пригнічувальними сполуками визначали на впливом на наркозну дію етанолу з розрахунку 5,5 г абсолютного спирту на 1 кг маси тварини та тіопенталу 70 мг/кг. Як референтні препарати використовували пептидний ноотроп «Семакс» 0,1 мг/кг, бензодіазепіновий анксиолітик гідазепам 15 мг/кг та трициклічний антидепресант іміпрамін 25 мг/кг. Пептид розчиняли у фізіологічному розчині та вводили у дозах 0,02-0,4 мг/кг інтраназально за 30 хв. до тестування. У тесті УРПУ на скополаміновій моделі для оцінки впливу на фази пам'яті вводили до формування УРПУ (I фаза), після формування (II фаза) та перед перевіркою пам'ятного сліду через 24 год (III фаза).

У тесті відкритого поля спостерігали збільшення загальної активності, зменшення грумінгу та суми емоційних реакцій. Тест піднесеного хрестоподібного лабіринту продемонстрував значне

збільшення кількості переходів відкритий відсік та часу у відкритому відсіку порівняно з «Семаксом», що вказує на виразні протитривожні властивості пептиду. У конфліктній ситуації за Вогелемнона пептид продемонстрував значне збільшення кількості караних спроб взяття водита за анксиолітичним ефектом не поступався гїдазепаму. Тест УРІУ показав виразний дозозалежний вплив нонапептиду на пам'ять інтактних тварин. За кількістю тварин зі сформованим рефлексом досліджуваний пептид був краще ніж «Семакс». У дослідженні на моделі скополамінової амнезії виявлена здатність нонапептид уполіпшувати набуття та первину обробку інформації (І фаза пам'яті) не гірше за референс-препарат та, на відміну від «Семаксу», здатність прискорювати згасання негативного досвіду навчання при введенні після стресу. У тесті екстраполяційного вивільнення доведено здатність нонапептиду впливати на когнітивні функції в умовах гострої стресової ситуації за критерієм збільшення кількості тварин, що успішно виконали тест. У тесті примусового плавання з навантаженням нонапептид виразно підвищував витривалість тварин, перевершуючи «Семакс». Антидепресантна активність була продемонстрована у тесті підвішування мишей за хвіст, де пептид достовірно збільшував латентний час першої іммобілізації порівняно з показниками групи інтактних тварин та мишей групи іміпраміну. При взаємодії нонапептиду з пентил ентетразоломітіосемікарбазидом він не виявив проконвульсантну активність. Пептид підсилював орієнтовно-дослідну активність кофеїну (10 мг/кг) без збільшення емоційності та тривожності, типової для кофеїну. Також він знижував тривожність тварин щодо показника групи, що отримувала лише кофеїн (120 мг), та повертав рухову активність до рівня інтактних тварин. Нонапептид не збільшував тривалість ані тіопенталового, ані етанолового наркозу.

Отримані дані свідчать про нетривіальне поєднання психотропних властивостей нонапептиду. Пептид має експериментально доведені анксиолітичні, ноотропні, антидепресантні та актопротекторні властивості. Нонапептид виявляє виразну ноотропну дію не гірше за «Семакс», який є подібним як за хімічною будовою, так й за шляхом введення. Але, на відміну від референс-препарату, досліджуваний пептид має виразні анксиолітичні та актопротекторні властивості. При цьому його протитривожна, стимулювальна та позитивна мнемотропна дія не супроводжується загальнопригнічувальною (седативною) або збуджувальною (проконвульсантною) активністю. Це робить його перспективним для подальших поглиблених фармакологічних досліджень як сполуки для лікування тривожності, когнітивних порушень, посттравматичного стресового розладу та депресії.

СОРБЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ ЯБЛУЧНОГО ПЕКТИНУ

Гайнюк М.Б.

Науковий керівник – проф. Л.М. Шеремета

ВНЗ ‘Івано-Франківський національний медичний університет’

Кафедра фармакології та внутрішньої медицини №3 ім.

М.М.Бережницького

м. Івано-Франківськ, Україна, e-mailm_zabavska@ukr.net

Актуальність теми: У пектині міститься близько 70 % галактуронової кислоти. Точна хімічна структура пектину досі остаточно не встановлена, але були виділені і ідентифіковані три основні полісахариди пектину з рослинної стінки. Це - гомогалактуронани, яких міститься близько 65 %, рамногалактуронани – 20-35 % і заміщені галактуронани.

В організмі людини пектин, як дієтичне волокно, ферментативно не перетравлюється в тонкому кишечнику, але розщеплюється мікробіотою товстої кишки. Утворюючи гелі з водою, зберігає гелюючі властивості у ШКТ, чим уповільнює травлення. В процесі гідролізу пектину відбувається поступове відщеплення метоксильних груп (деметоксилювання). Повністю деметоксилюваний пектин має назву «пектова кислота». Між пектином і пектовою кислотою є ряд проміжних продуктів розпаду різного ступеню деметоксилювання, що присутні в природній суміші пектинових речовин. Зрозуміло, що пектин має кислу реакцію – $pH = 3,3-3,7$, яка зберігається при змішуванні з дистильованою водою, котра теж має слабо-кислу реакцію.

Мета дослідження: визначити імовірність взаємодії яблучного пектину з алкоголем та можливу нейтралізацію, як один із механізмів дії власне за алкогольної інтоксикації.

Матеріали та методи: Відомо, що pH шлункового соку людини натщесерце становить 1,0-1,5 - тому для дослідження ми використали 0,1 н розчин хлороводневої кислоти. pH етанолу за концентрації 40 % становить 4,5-8,2 - залежно від температури.

Результати дослідження: Змішування яблучного пектину з дистильованою водою показує рівень pH самогояблучного пектину і встановлює показник 3,7 при $20^{\circ}C$ та знижується до 3,4 при $35^{\circ}C$, що узгоджується з літературними даними. Поєднання яблучного пектину з хлороводневою кислотою викликає зрозуміле збільшення кислотності до $pH = 2,0$ за обох температурних режимів.

Змішування яблучного пектину з алкоголем показало зростання показника pH до 4,3, а при введенні до цієї суміші дистильованої води спостерігали зниження $pH = 3,6$ при 20° та 3,2 при 35° , що може бути

пояснене змінами фізико-хімічних властивостей яблучного пектину і збільшенням активних розчинених залишків галактуронової кислоти.

Додавання до суміші хлороводневої кислоти і алкоголю препарату порівняння активованого вугілля змінювало реакцію до 4,2, а за введення до суміші кремнію диоксиду – до рН= 4,4 і ці показники не змінювались за збільшення температури досліджуваних зразків.

Висновок: У досліджуваних зразках із препаратами порівняння відзначали рівень рН, що дорівнював або незначно перевищував показник гідрокарбонатного буфера. За результатом дослідження за рН вище 3,69 пектин адсорбує катіони металів або органічних речовин. Одержаний результат підтверджує спроможність яблучного пектину зв'язувати (адсорбувати) алкоголь ($[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-]\text{H}^+$).

ИЗУЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЭФФЕКТА НЕЙРОЛЕПТИКОВ ТИПИЧНОГО И АТИПИЧНОГО РЯДА

Ганиев М.М.

Кафедра фармакологии Азербайджанского Медицинского Университета.
г. Баку

Участие отдельных звеньев дофаминергической передачи в реализации нейролептического эффекта пока ещё до конца не изучена. Исходя из этого, основной задачей данной работы является сравнительный анализ эффективности нейролептиков из различных химических групп с типичным и атипичным профилем действия, на фоне усиление пресинаптический выброс дофамина (ДА). Такой подход позволяет, во-первых, установить роль эндогенного запаса хранения медиатора в механизме действия нейролептиков, во-вторых, определить участие различных субпопуляций ауторецепторов ДА в реализации нейролептического эффекта.

Опыты проводились на белых беспородных крысах - самцах массой 180-240 г. при температуре помещения 18-20°C. В качестве модулятора пресинаптического выброса дофамина использован мезокарб в дозе 25 мг/кг. Препарата вводили с помощью зонда в желудок крыс. Предпосылкой выбора данного анализатора служили ранее полученные нами экспериментальные данные, свидетельствующие об усилении выброса медиатора из окончаний дофаминергических нейронов на фоне мезокарба. По нашим данным, мезокарб является наиболее перспективным препаратом в плане изучения веществ с потенциальной активностью, характерной для атипичных нейролептиков.

Нейролептики вводили в/б в пресинаптических дозах: галоперидол в дозе 0,005 мг/кг, сульпирид и клозапин в дозе 5 мг/кг. Контрольным группам животных вводили 0,9% изотонический раствор натрия хлорида. Для оценки показателя поведения животных использовался тест «открытое поле». Регистрации параметров поведения осуществляли на электроннооптическом приборе РОДЕО-II. Полученные данные обрабатывали статистически использованием параметрического критерия Стьюдента и дисперсии отношений Фишера.

Установлено, что предварительное введение сульпирида и галоперидола потенцировало стимулирующий эффект мезокарба по тесту «открытое поле». Потенцирование эффекта психостимулятора наиболее выражено проявлялось на фоне сульпирида. Это свидетельствует о том, что по избирательности пресинаптического компонента галоперидол, в изученной нами дозе, значительно уступает сульпириду. В параллельных опытах клозапин оказался неэффективным. Причем, при сочетании

клозапина с мезокарбам все параметры поведения животных оказались подавленным, даже в сравнении с контрольной группой животных, получавших изотонический раствор натрия хлорида. Различия в поведенческих тестах, отмечанные нами среди изученных нейролептиков, скорее всего связаны с пресинаптической направленностью действия этих антипсихотиков. Согласно результатам радиолигандных исследований, сульпирид и галоперидол являются более селективными лигандами D_2 , тогда как клозапин проявляет высокую аффинность в отношении D_4 подтипа ДА рецепторов. Принимая во внимание сказанное, результаты наших опытов показывают, что стимулирующий эффект мезокарба выражено усиливается при вовлечении в процесс D_2 подтипа пресинаптических образований, что возможно, связано с усилением выброса медиатора, контролируемым скорее всего, ауторецепторами указанного подтипа. Полученные результаты позволяют также предположить, что в отличие от D_2 рецепторов, D_4 дофаминовые рецепторы не модулируют высвобождение ДА из пресинаптического пула хранения медиатора.

Известно, что мезокарб эффективно купирует двигательную заторможенность и нейролептическую астению у шизофреников и является перспективным средством для лечения люцидной кататонии. В свете этого, выявленные нами отсутствия изменений в поведенческом эффекте клозапина в случае сочетания его с мезокарбом в перспективе открывают возможности для совместного применения этих препаратов в терапии психозов различного генеза, в том числе шизофрении - для устранения нежелательных эффектов нейролептиков типа заторможенности.

МЕЖМЕДИАТОРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ДАЕРГИЧЕСКОЙ И ГАМКЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМАМИ МОЗГА НА УРОВНЕ СТРИО-НИГРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА

Ганиева Г.М., Гасымова Т.М., Мустафаева Н.А., Пашаева А.М.
(Кафедра анатомии человека и медицинской терминологии,
Азербайджанского Медицинского Университета. г.Баку)

Стрио-нигральная система мозга играет ведущий роль в осуществлении сложных форм поведения. Клинические исследования говорят о важной, а порой ведущей роли ГАМК (гамма аминomásляная кислота) в патогенезе различных нервно-психических расстройств. В частности, известны реципрокные взаимоотношения между ГАМК-ергической и ДА-ергической системами мозга, особенно на уровне стрии-нигрального комплекса за реализацию различных двигательных актов. Небольшая концентрация ГАМК, как правило, наблюдается в структурах мозга, богатых дофамином. Это косвенно свидетельствует о тесном взаимодействии этих двух медиаторных систем и может говорить о наличии модулирующего ГАМК-ергического контроля ДА-ергической системы в этих структурах. Также не вызывает сомнения о наличии нисходящего стрии-нигрального ГАМК-ергического нейрона, контролирующего восходящий ДА - ергический стрии-нигральный путь. Нарушение этого межмедиаторного баланса неизбежно должно привести к нарушению поведения. Причем, экспериментальное подтверждение сказанного имеет не только существенное значение при изучении анатомических особенностей головного мозга человека, но и позволяет более глубоко раскрыть механизмы, лежащие в основе того или иного патологического состояния мозга. С этой целью данная работа посвящена экспериментальному изучению этой проблемы.

Опыты были проведены на крысах линии Вистар массой 180-240 г. Мы использовали билатеральное введение изученных соединений в структурах мозга. Вживление канюль производилось в стандартной стереотаксической установке под нембулатовым наркозом. Канюли (диаметр направляющей иглы 0,3 мм) вводились билатерально в стриатиум (N. caudatus) в соответствии с координаторами атласа Konig, Klippel. Канюли закреплялись на черепе с помощью пластмассы "Норакрил". Вещества вводились в объеме 5 мкл с помощью шприца фирмы "Hamilton". Эффекты веществ оценивались по поведению животных в открытом поле. Животные брались в опыт спустя 7 дней после операции вживления канюль. Время наблюдения в открытом поле 5 мин. Животные помещались в открытое поле через 60 сек после введения веществ. Исследуемые вещества: апоморфин 50 мкг/5мкл, 75 мкг/5 мкл, 5 мг/кг в/б, дофамин (ДА) 20 мкг/5 мкл, дофамин, присоединенный к полимеру -ПДА 100 мкг/5 мкл, 150 мкг/5мкл и ДА ДАД 100 мкг/5мкл, вальпроат (Депакин) 30 мкг/5мкл, 200 мг/кг в/б, мусцимол 2,25 мкг/5мкл, 1,125 мкг/5мкл, аминокислота (АВК) 2,2 мМоль/5мкл, 4,4 мМоль/5мкл. Результаты обработаны статистически по методу Т-Стьюдента.

В соответствии с поставленными задачами первая серия экспериментов заключалась в подборе наиболее оптимального вещества, изменяющего ДА-ергическую активность в стриатуме и тем самым нарушающего межмедиаторное взаимодействие и вызывающего нарушения в поведении. Полученные результаты показали, что все исследуемые вещества, за исключением ДА ДАД, вызывали гиперактивность крыс. При оценке поведения животных в открытом поле в динамике мы обнаружили, что наиболее продолжительно гиперактивность крыс сохраняется при введении полимерного дофамина ПДА, что на наш взгляд, выгодно отличает это соединение от чистого дофамина и от апоморфина при использовании этих веществ для моделирования аномального поведения. Кроме того, полученный нами факт наличия фармакологической активности дофамина, присоединенного к полимерному носителю ПДА свидетельствует о том, что в соединении сохранены элементы структуры, обеспечивающие связь с "рецептором". Очевидно, продолжительность действия ПДА также связана с полимерным носителем. Другое производное дофамина на полимерной основе - ДА ДАД - оказалось неактивным. Далее представлялось целесообразным изучить влияние ГАМК-ергических веществ различного механизма действия при их локальном введении на активность крыс в открытом поле. Введение вальпроата - ингибитора фермента, ответственного за деградацию ГАМК, мусцимола - прямого агониста постсинаптических ГАМК- рецепторов и аминокислоты - агониста пресинаптических ГАМК - рецепторов, привело к выраженному снижению двигательной активности крыс. Системное введение ГАМК-ергических веществ - вальпроат натрия и мусцимола - на фоне локального введения соединений ДА-ергической природы - ПДА и апоморфина привело к устранению гиперактивности крыс, что еще раз подтвердило наличие реципрокных взаимоотношений между ДА-ергической и ГАМК-ергической системами на уровне глосстриатного комплекса. Однако при системном введении ДА- миметика апоморфина на фоне локального введения вальпроат натрия эффект устранения гиперактивности, вызванной вальпроатом, не наблюдался. Переходя к обсуждению результатов, в свете сегодняшнего представления о нейрональной организации глосстриатного комплекса можно предположить, что локальное введение ДА- миметических веществ в стриатум приводило к активизации постсинаптических ДА-рецепторов, находящихся на АЦХ- интернейронах, в месте синаптического контакта с аксонами ДА-ергических нейронов, находящихся в s. Nigra. Таким образом, мы имитировали естественный путь нейротрансмиссии. Системное введение ГАМК-ергических веществ на этом фоне приводило к усилению тормозных влияний со стороны системы ГАМК, что приводило к устранению гиперактивности животных. Отсутствуют в стриатуме ГАМК-рецепторы свидетельствуют о том, что то снижение моторной активности животных при локальном введении в стриатум ГАМК- позитивных соединений возможно, был связан с неспецифическим мембранотропным эффектом препаратов, который не снимался системным

введением апоморфина. Тот факт, что билатеральное локальное введение в стриатуместественного медиатора ДА, присоединенного к полимерной основе, создает очаг длительного гиперфункционирования ДА-ергической системы в стриатуме, которая может устраняться фармакологическими веществами, говорит о том, что данная модель заранее известной нейрохимической аномалии может быть испытана на фармакологических веществах различных групп и прежде всего на нейрорептиках. Таким образом, активация ДА-ергической системы стриатума при локальном поведении ДА- позитивных веществ и устранение поведенческих проявлений этой активности с помощью системного введения ГАМК-ергических веществ подтверждает предположение о тесном взаимоотношении между ГАМК-ергической и ДА-ергической системами на уровне стриатума. Также позволяет по новому как анатомическому подходу изучения этих структур, так и фармакологическому подходу лечения различных серьезных патологии головного мозга человека.

ВИВЧЕННЯ ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЇ АКТИВНОСТІ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ НА МОДЕЛІ ГАСТРОПАТІЇ, ІНДУКОВАНОЇ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ У ЩУРІВ

Гладких Ф.В., Чиж М.О., Бєлочкіна І.В.

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії
медичних наук України, м. Харків, Україна

Відомо, що ульцерогенна дія ацетилсаліцилової кислоти (АСК) складається з прямої пошкоджуючої дії на слизову оболонку шлунка (СОШ) та впливу на синтез простагландинів. У синтезі простагландинів бере участь фермент циклооксигеназа першого типу (ЦОГ-1), яку і блокують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), в тому числі і АСК. Простагландин Е2 покращує мікроциркуляцію стінки шлунково-кишкового тракту, стимулює синтез слизу і бікарбонатів, які є основним захисним бар'єром слизової оболонки, що нейтралізує дію пепсину, жовчних кислот і соляної кислоти. Слід відзначити, що ульцерогенним ефектом володіють і селективні інгібітори циклооксигенази другого типу. Це пов'язують з недостатнім ступенем селективності і деяким залишковим впливом на ЦОГ-1. АСК в дозах, що використовуються в кардіологічній практиці (325 мг і менші), за ульцерогенною дією можна співставити із неселективними НПЗЗ (Мінушкіна Л.О., 2014).

До заходів профілактики шлунково-кишкових кровотеч і уршкодження шлунково-кишкового тракту при використанні АСК відноситься використання раціональних і обґрунтованих доз антитромбоцитарних препаратів, використання «захищених» форм АСК, застосування антацидів, блокаторів секреції і ерадикаційної терапії (Мінушкіна Л.О., 2014). Проте всі наведені лікарські засоби володіють власними побічними ефектами (синдром «рикошету», порушення мінерального кісткового обміну, синдромом надлишкового бактеріального росту).

Тому, у якості потенційного засобу корекції ульцерогенної дії НПЗЗ нашу увагу привернув вітчизняний засіб біологічної терапії – кріоконсервованій екстракт плаценти (КЕП), який за даними попередніх досліджень (Гладких Ф.В. та співав., 2021) показав вірогідну антиульцерогенну дію на моделі ібупрофен-індукованого пошкодження шлунково-кишкового тракту в експерименті.

Метою дослідження було охарактеризувати вплив КЕП на ульцерогенну дію АСК на моделі субхронічної «аспірин-індукованої» гастропатії у щурів.

Експериментальні дослідження *in vivo* проведені на 28 нелінійних лабораторних щурах-самцях масою 200–220 г, які утримувались в умовах віварію ІПКіК НАН України.

Субхронічну «аспирин-індуковану» гастропатію відтворювали шляхом внутрішньошлункового (в/шл) введення щурам ацетилсаліцилової кислоти («Ацетилсаліцилова кислота – Дарниця», ПрАТ "Фармацевтична фірма «Дарниця», Реєстраційне посвідчення UA/2992/01/02 від 15.01.2015 р. до 15.01.2020 р.) в дозі 150 мг/кг (0,6 УД₅₀) 5 разів (3,1 УД₅₀) впродовж трьох днів (Стефанов О.В., 2001). Евтаназію тварин проводили через 24 год. після останнього введення АСК.

КЕП отримано у Державному підприємстві «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН, НАМН та МОЗ України» у вигляді ампульованого препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» (Сертифікат МОЗ України про державну реєстрацію № 604/11- 300200000 від 15.08.2011 р. Серія № 1934 від 27.07.2016 р.). Екстраполяцію середньотерапевтичних доз для людини на ізоефективні дози для щурів нами здійснено перерахунок за методом Риболовлева Ю. Р. та співав. (1979 р.) із використанням коефіцієнту видової витривалості. Препарат КЕП «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» згідно інструкції застосовується у пацієнтів парентерально в разовій дозі 1,8 мл. Відповідно разова доза для щурів становить: $(1,8 \text{ мл} / 70 \text{ кг}) \times 6,35 = 0,16 \text{ мл} / \text{кг}$ маси тіла або відповідно 0,02 мл / 100 г маси тіла щура. КЕП вводили в/м у лікувально-профілактичному режимі застосування – через 60 хв. після кожного введення АСК.

У якості референс-препарату в умовах профілактичного та лікувально-профілактичного режимів застосування обрано інгібітор протонної помпи V покоління – езомепразол (АТ «Актавіс», Ісландія) в дозі 50 мг/кг в/шл (Wei Xie, 2019).

Вплив досліджуваних лікарських засобів на стан шлунка оцінювали макроскопічно за наступними критеріями: набряк, гіперемія та наявність крововиливів на поверхні слизової оболонки. Для кожної групи проводили розрахунок відсоткового складу піддослідних тварин за вказаними ознаками та середнє значення їх виразності, яку оцінювали за наступною шкалою: 0 балів – ознака відсутня, 1 бал – ознака слабо виражена, 2 бали – ознака помірно виражена, 3 бали – ознака добре виражена (Таран І.В., 2015; Яковлева Л.В., 2001). Крім того проводили оцінку стану СОШ за бальною шкалою Яковлевої Л.В. та проводили розрахунок інтегрального показника стану СОШ – виразкового індексу (ВІ) (Стефанов О.В., 2001, Гладких Ф.В., 2015).

Оцінку характеру розподілу величин в кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням *W* – критерію Шапіро-Вілка

(Shapiro-Wilk test). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (Levene's test). Вірогідність відмінностей між відсотковими частками якісних параметрів в альтернативній формі визначали за значенням F-критерію кутового перетворення Фішера (F-test). Отримані значення порівнювали з критичними значеннями при рівні вірогідності вище 95,0% ($p \leq 0,05$) та вище 99,0% ($p \leq 0,01$). Цифрові данні у разі ненормального розподілу отриманих величин представлено у вигляді $Me [LQ; UQ]$, де Me – медіана, $[LQ; UQ]$ – верхня межа нижнього (першого) квантиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього (третього) квантиля (upper quartile – UQ).

Проведене дослідження показало, що у всіх щурів, яким вводили АСК, виявлено виразкові ушкодження СОШ, а ВІ становив 3,3 ($p < 0,05$ щодо інтактних тварин). Крім того у всіх тварин контрольної групи відмічалось вірогідне ($p < 0,05$) виразне здуття шлунка, порушення складчастості СОШ, а також її гіперемія та набряк ($p < 0,05$ щодо інтактних тварин). Виявлені зміни вказували на розвиток АСК-індукованої гастропатії у 100% щурів контрольної групи.

Лікувально-профілактичне введення КЕП призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$ щодо показників щурів контрольної групи) зниження ВІ в 3,4 рази та становив відповідно 0,97, а виразкові ураження виявлені тільки у 57,1% тварин.

Варто відзначити, що у щурів, яким вводили АСК та КЕП не відмічалось здуття шлунка, що може вказувати на відсутність порушення його моторно-евакуаторної функції, не відмічалось набряку СОШ, що вказує на здатність КЕП сприяти зниженню ексудації і чинить виразний цитопротективний вплив на шлунковий епітелій. Крім того встановлено, що слабо виражену гіперемію СОШ відмічено тільки у 28,6%, а помірно виражену гіперемію – у 57,1% щурів.

Найвиразніше зниження ВІ відмічено в групі тварин, яким вводили АСК та езомепразол – зазначений показник вірогідно ($p < 0,05$) знизився у 8,5 разів відносно значень у щурів контрольної групи та становив 0,39.

Проте на відміну від щурів, які отримували АСК та КЕП, у щурів які отримували АСК та езомепразол відмічно слабо-виражений набряк СОШ у 42,9% тварин та порушення складчастості у 28,6% щурів.

Підсумовуючі отримані результати можемо дійти висновку, що застосування КЕП в лікувально-профілактичному режимі при АСК-індукованій гастропатії у щурів супроводжується виразною гастропротективною дією, на що вказує статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження ВІ на 70,6% відносно показників щурів з модельною патологією.

ГОСТРОФАЗОВІ БІЛКИ ЯК БІОМАРКЕР ПРИ ЗАПАЛЬНИХ УРАЖЕННЯХ НИРОКУ МОЛОДИХ ТА ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ

Гладченко О.М., Карабут Л.В., Матвійчук О.П.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Пієлонефрит належить до досить частих захворювань. В дитячому віці його частота коливається в межах 7,3-27,5 випадків на 1000, у дорослих дещо менше – 0,82-1,46 на 1000. Частота пієлонефриту у чоловіків та жінок похилого і старечого віку майже однакова.

Дослідження змін концентрації С-реактивного білку в сироватці крові хворих на пієлонефрит у молодих пацієнтів та осіб похилого і старечого віку були виконані на базі медичної лабораторії «INVIVO», м. Харків. В дослід включено 79 хворих. Залежно від віку, було виділено дві групи: перша група – 43 пацієнти віком від 23 до 42 років; друга група – 36 пацієнтів віком від 60 до 77 років. Матеріалом для дослідження була сироватка крові пацієнтів з пієлонефритом..

При першому обстеженні молодих пацієнтів з пієлонефритом до початку лікування відмічали максимальну концентрацію СРБ, що становила 86 г/л, в той час як у групі пацієнтів старшої вікової групи рівень СРБ був нижчим майже вдвічі і становив 47 г/л. Динаміка цього показника в групі молодих пацієнтів на момент другого дослідження після проведеного лікування знизилась у 3,2 рази і становила 26 г/л. У пацієнтів другої групи концентрація СРБ при повторному дослідженні також знизилась, однак не так стрімко, як у першій групі, і складала 32 г/л, що лише на 33% менше попереднього значення.

Динаміка гострофазових білків у молодих осіб та пацієнтів похилого віку також була різною. Висока концентрація СРБ у молодих осіб на початку захворювання може вказувати на бактеріальну природу етіологічного чинника при пієлонефриті, оскільки відомо, що при бактеріальних інфекціях інтенсивність синтезу цього гострофазового білку набагато вища порівняно з його синтезом при запаленнях, зумовлених інфекціями вірусної етіології, які можливо мали місце у пацієнтів похилого віку.

Таким чином при загостренні пієлонефриту виявлено значне підвищення рівня С-реактивного білка, що дозволяє застосовувати його як біомаркер при запальних ураженнях нирок. Також встановлена залежність між рівнем С-реактивного білка в крові від віку пацієнтів та функціонального стану нирок.

ЗАСТОСУВАННЯ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯ ТРАВМУВАННЯ КРУПНИХ СУГЛОБІВ

Гладченко О.М., Берловський Д.А.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Проблеми з суглобами зустрічаються у молодих, дорослих і літніх людей, як у професійних спортсменів, так і у людей які рідко займаються спортом. Найбільш частою патологією опорно-рухового апарату є травми колінного гомілкового та плечового суглобів, які складають 10-25% всіх пошкоджень кінцівок, а серед останніх на долю пошкоджень менісків та зв'язкового апарату колінного суглоба доводиться 80,7-84,8%. В останні роки одним із найбільш ефективних методів реконструкції суглобів після травм є артроскопічна операція. Більшість дослідників рекомендує застосування ранніх засобів і методів фізичної реабілітації для зменшення ускладнень і підвищення якості відновлення рухової функції. На основі діагностичних даних підбирається персональна схема фізичної реабілітації. Вона може складатися як з одного метода так і мати комплексний підхід. Застосування сучасного обладнання та новітніх методів фізичної терапії (декомпресійна терапія, нейро-м'язова активація, механотерапія, фізіотерапія) забезпечує відновлення пошкодженої функції опорно-рухового апарату. Щоб такі дії принесли бажані результати, всі вправи повинні виконуватися в умовах повної відсутності болю протягом всього періоду фізичної реабілітації.

Однією з сучасних методик, які є основою реабілітації при травмах суглобів є пропріорецептивна нейром'язова фасилітація (PNF) -метод полегшення спільної роботи м'язів і нервів за допомогою адекватної стимуляції пропріоцепторів і екстероцепторів. Мета методики: досягнення кращої іррадіації -здатність нервового процесу поширюватися з місця свого виникнення на інші нервові елементи, за допомогою тракції та апроксимації досягти покращення в рухах пошкодженого суглобу, позбавлення болю та збільшення амплітуди руху, посилення м'язового тону в кінцівці.

При використанні методики Малліганаодночасно застосовується допоміжна мобілізація активних рухів пацієнта. Завдяки застосуванню цих технік очікується швидке поліпшення суглобової функції і зменшення болю. Фізіотерапія за допомогою спеціальних медичних пристроїв надає позитивну фізико-хімічну дію на організм пацієнта.

Завдяки фізіотерапії підвищується здатність хрящової тканини до засвоєння активних компонентів з лікарських засобів, що дозволяє знизити дозування препаратів і загальне медикаментозне навантаження на організм. Також активується процес регенерації хрящової тканини і здійснюється подавлення механізмів, що провокують запальний процес.

ВПЛИВ ЛЕВОКАРНІТИНУ НА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО РЕКОМБІНАНТНОГО ЕРИТРОПОЕТИНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

Гнатюк В.В., Волохов І.В.

Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

Останнім часом збільшується кількість хворих із хронічною нирковою патологією, тому проблема пошуку метаболічних засобів, які сприяють більш ефективному їх лікуванню є актуальною.

Одним із ускладнень у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) є нефрогенна анемія, ступінь тяжкості якої корелює із стадією ХХН. В нормі еритропоєтин продукується нирками та частково печінкою і контролює еритропоєз, впливаючи на формування еритроїдних колонієутворюючих одиниць, проеритробластів, базофільних еритробластів, нормобластів; на зрілі еритроцити дії не проявляє, оскільки вони не мають рецепторів до цього гормону. Зниження або відсутність гемопоєтичної відповіді є предиктором патології кардіоваскулярних порушень.

Головним фактором патогенезу анемії при хронічних захворюваннях нирок є відносна чи абсолютна недостатність еритропоєтину, внаслідок зменшення його продукції нирками та підвищеною екскрецією (при протеїурії).

Метою нашої роботи був аналіз сучасних засобів, що використовуються для лікування анемії при хронічній хворобі нирок.

Найбільш ефективним засобом лікування нефрогенної анемії на сьогодні є використання рекомбінантного еритропоєтину (РЕ), який дозволяє підвищити рівень гемоглобіну та еритроцитів. При цьому встановлено, що при застосуванні РЕ з метою корекції відносного дефіциту ендogenous еритропоєтину приблизно у 10 % пацієнтів з ХХН спостерігається відтермінування або відсутність ефекту, незважаючи на збільшення дози, тобто формується резистентність. Резистентність до РЕ – неможливість досягнення та/або підтримки цільового рівня гемоглобіну при щотижневому внутрішньовенному (в дозі 450 МО/кг) або підшкірному (в дозі 300 МО/кг) введенні рекомбінантного людського еритропоєтину протягом 4-6 місяців при наявності адекватних запасів заліза в організмі. З'ясовано, що причинами резистентності до РЕ є функціональний або абсолютний дефіцит заліза, гострі та хронічні захворювання, які супроводжуються підвищенням продукції прозапальних цитокінів, неадекватний діаліз, дефіцит вітамінів В₁₂ та В₉, дисфункції щитоподібної залози, злоякісні новоутворення, а також дефіцит L-карнітину, який розвивається внаслідок порушення функції нирок. Тому, останнім часом проводяться дослідження щодо призначення L-карнітину для корекції метаболічних порушень у хворих на ХХН.

Головною функцією L-карнітину є транспорт залишків довголанцюгових жирних кислот через мітохондріальну мембрану з

подальшим β -окисненням та утворенням АТФ. L-карнітин також бере участь в окисненні середньоланцюгових жирних кислот і підтримує необхідний рівень вільного коензиму А, необхідного для нормального перебігу метаболічних процесів у клітинах організму, зберігаючи цілісність мембран.

Вторинна карнітинова недостатність зустрічається досить часто у хворих на ХХН, збільшуючись при прогресуванні ниркової недостатності. Це може бути обумовлено аліментарною недостатністю карнітину (більшість хворих з хронічною нирковою недостатністю дотримуються низькобілкової дієти) та безпосередньо порушенням нормального функціонування нирок, що призводить до значного підвищення екскреції карнітину за рахунок зниження його реабсорбції в нирках. Ознаками карнітинової недостатності є сонливість, серцева недостатність, поява аритмії, судом, м'язова слабкість. Також дефіцит L-карнітину дестабілізує мембрану еритроцитів та скорочує тривалість її життя. При прогресуванні ниркової недостатності виникає тканинна гіпоксія, а важливим джерелом енергії для клітин стають жирні кислоти, здатні до окислювання при низьких значеннях кисню в крові, однак це потребує достатньої кількості карнітину в організмі.

Незважаючи на доступність препаратів РЕ і широке використання внутрішньовенного декстрану заліза, значна частина пацієнтів на гемодіалізі продовжують страждати від анемії або вимагати великих доз РЕ. Основною причиною формування резистентності до терапії РЕ вважається дефіцит L-карнітину. Проведені наукові дослідження встановили ефективність додаткового призначення L-карнітину у пацієнтів з ХХН на гемодіалізі. Додавання L-карнітину до стандартної терапії у хворих на нефрогенну анемію знижує потребу в додатковому РЕ, здійснює нівелювання ускладнень гемодіалізу і знижує небажані явища, що розвиваються на його фоні.

Відповідно до рекомендацій National Kidney Foundation L-карнітин повинен застосовуватися протягом 9-12 місяців при анемії резистентній до РЕ. Крім того, більш ефективним у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, вважається внутрішньовенний спосіб введення, ніж пероральний прийом.

Отже, наявні результати сучасних наукових досліджень з вивчення проблеми резистентності до РЕ та підходів до її нівелювання потребують розробки рекомендацій щодо застосування L-карнітину в нефрологічній практиці.

ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ КРС

Гращенко С.А., Кошева Е.Ю., Юдкевич Т.К., Еремин А.Ф., Лебединец
И.А., Лаврик А.А., Москалев В.Б.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

В настоящее время разрабатывается ряд средств и способов в области регенеративной медицины, основанных на применении мезенхимальных стволовых клеток. В ветеринарии широко применяются препараты на основе мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из тканей крупного рогатого скота (КРС), которые проявляют иммуномодулирующие, метаболические, детоксицирующие, адаптогенные и радиопротекторные свойства.

Целью нашего исследования было изучить гепатопротекторное действие препарата для КРС, который представляет собой белково-пептидный комплекс биологически-активных веществ, полученный из кондиционной среды при культивировании мезенхимальных стволовых клеток КРС.

Исследования проводили на 30 белых беспородных крысах самцах. Всех животных разделили на 5 групп по 6 в каждой: 1 группа интактного контроля (ИК); 2 группа контрольной патологии (КП, 50% масляный раствор тетрахлорметана (ТХМ) в дозе 0,8 мл/100 г массы тела животных); 3 и 4 группы животных, которым на фоне модельного гепатита вводили препарат для КРС (50 мкл/кг внутримышечно и подкожно, соответственно), и 5 группа животных – препарат сравнения (ПС), капсулы силибор (100 мг/кг внутрижелудочно). Исследуемые препараты вводили животным в лечебно-профилактическом режиме: за 1 час до и после введения ТХМ, на следующий день введение препарата для КРС и ПС повторяли. На 3 день после моделирования патологии, животных выводили из эксперимента декапитацией под легким ингаляционным наркозом. Выраженность патологического процесса в печени животных контрольных и опытных групп и эффективность препаратов оценивали по результатам биохимического исследования в сыворотке крови и гомогенате печени.

В сыворотке крови определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). В ткани печени – содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП), восстановленного глутатиона (ВГ) и активность (Кат). Рассчитывали относительную массу печени.

Установлено, что введение ТХМ животным приводило к повреждению печени, о чем свидетельствовало повышении маркерных

ферментов цитолиза гепатоцитов: АЛТ в 4,8 раза. Повышение активности ЩФ в 2 раза в группе КП указывало на развитие внутрипеченочного холестаза. Все приведенные изменения были статистически значимы.

Лечебно-профилактическое введение препарата для КРС в дозе 50 мкл/кг как в/м, так и п/к, оказывало умеренное цитопротекторное действие. Под действием исследуемого препарата активность АЛТ статистически значимо снижалась по отношению к КП, но не достигала физиологических значений. Следует отметить, что только в группе животных которой препарат для КРС вводили в/м, активность ЩФ снижалась статистически значимо, что свидетельствовало об уменьшении выраженности холестаза. При п/к введении препарата для КРС активность ЩФ оставалась повышенной.

На фоне введения капсул «Силибор» регистрировали аналогичную динамику исследуемых показателей: значимо снижалась выраженность цитолитических процессов, но снижение активности ЩФ наблюдалось только на уровне тенденции, что свидетельствует о менее выраженном протекторном действии ПС чем у препарата для КРС при в/м введении.

В ткани печени животных всех экспериментальных групп наблюдалось недостоверное повышение содержания ТБК-АП, которое сопровождалось статистически значимым снижением активности каталазы. Однако, в группе КП наблюдалась тенденция к снижению содержания ВГ, а на фоне исследуемых препаратов, напротив, имела место тенденция к повышению этого показателя.

На фоне введения препарата для КРС и ПС капсул «Силибор» дисбаланс между прооксидантно-антиоксидантными процессами был менее выражен, о чем свидетельствует сопряженное увеличение содержания ТБК-АП и ВГ, однако активность каталазы оставалась статистически значимо ниже значений интактного контроля. Следует отметить, что наиболее выраженная позитивная динамика изученных показателей наблюдается в группе животных, которым вводили препарат для КРС в/м.

Таким образом, на модели острого гепатита у крыс, вызванного ТХМ, установлено, что препарат для КРС выявляет гепатопротекторные свойства на уровне препарата сравнения капсул «Силибор». Наибольшую эффективность препарат для КРС оказывал при в/м введении. Основываясь на динамике изученных показателей и учитывая, что данный препарат является белково-пептидным комплексом БАВ мезенхимального происхождения, можно предположить, что в основе гепатопротекторного действия изучаемого препарата лежат не антиоксидантные свойства, а вероятно стимуляция репаративных и белоксинтетических процессов, направленных на восстановление функциональной активности печени.

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ КРС

Гращенко С.А., Кошева Е.Ю., Юдкевич Т.К., Ерёмин А.Ф., Лебединец
И.А., Лаврик А.А., Москалев В.Б., Ларьяновская Ю.Б.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Создание новых эффективных лекарственных средств для профилактики и лечения заболеваний животных на сегодня является одной из актуальных проблем ветеринарной фармации. Актуальным направлением является разработка средств на основе мезенхимальных стволовых клеток.

Целью нашего исследования было изучение параметров острой токсичности нового препарата для КРС при однократном введении, который представляет собой белково-пептидный комплекс биологически-активных веществ, полученный из кондиционной среды при культивировании мезенхимальных стволовых клеток КРС.

Исследование проводили на белых беспородных половозрелых крысах (массой тела 180-220г) и мышах (массой тела 22-28 г) обоего пола. Изучение острой токсичности препарата для КРС проводили в соответствии с методическими рекомендациями по доклиническому изучению ветеринарных лекарственных средств при в/м и п/к введении крысам и мышам обоего пола. Согласно методическим рекомендациям препарат для КРС вводили в максимальных дозах: для крыс и мышей обоего пола использовали дозу 5 класса токсичности при п/к введении – 50 мл/кг, при в/м – 25 мл/кг. Перед введением препарата для КРС крысы голодали в течение ночи. мыши – 4 часа.

Наблюдение за животными начинали сразу же после введения препарата и продолжали в течение 14 дней. Динамику массы тела, как интегральный показатель физиологического состояния животных, регистрировали на 0, 3, 7 и 14 сутки наблюдения. На 14 сутки животных подвергали эвтаназии передозировкой хлороформным наркозом, при вскрытии проводили макроскопическое исследование внутренних органов, определяли абсолютную и относительную массу внутренних органов. Также исследовали гистологическую структуру внутренних органов крыс: печени, почек, сердца, надпочечников, селезенки, тимуса, семенников/яичников и место контакта с тест-образцом (ТО) – мышцы и подкожную клетчатку.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «STATISTICA for WINDOWS 6.0». Критическое значение уровня значимости принимали при условии $p < 0,05$.

Однократное введения препарата для КРС в дозах 50 мл/кг и 25 мл/кг, соответственно, при п/к и в/м путях введения не приводило к гибели животных (крыс и мышей). При наблюдении признаков интоксикации также не регистрировали. Животные были опрятными, активными, имели удовлетворительный аппетит. Реакция на звуковые и световые раздражители сохранена, процессы мочеиспускания и дефекации в норме. Нарушения дыхания и наличие судорог не регистрировали. Наблюдение за животными в течение 14 суток также не выявило признаков токсического влияния препарата для КРС при двух путях введения. Физиологическое состояние и поведение животных не отличались от такого у крыс и мышей из групп интактного контроля.

В соответствии с полученными данными масса у крыс и мышей, как самцов, так и самок, варьировала в пределах значений группы интактного контроля. Динамика прироста массы тела после введения препарата статистически значимо не отличалась от таковой в группе интактных животных, что свидетельствует об отсутствии токсического влияния исследуемого препарата на общетрофические процессы в организме.

При макроскопическом осмотре внутренних органов животных никаких признаков интоксикации и признаков патологических процессов не обнаружено. По размеру, цвету, консистенции, а также по расположению внутренние органы крыс как самцов, так и самок, не отличались от органов интактных животных.

Установлено, что однократное п/к и в/м введение препарата для КРС в дозах 50 мл/кг и 25 мл/кг, соответственно, не приводит к статистически значимым изменениям относительной массы внутренних органов крыс (самцов и самок) по сравнению с аналогичными показателями животных из группы интактного контроля. Исключение составляет статистически значимое увеличение массы легких и семенников у самцов и уменьшение массы тимуса у самок при в/м введении препарата для КРС.

Гистологический анализ тканей внутренних органов крыс, проведенного на 14 сутки, показал, что однократное в/м и п/к введение препарата для КРС в дозах 25 мл/кг и 50 мл/кг, соответственно, не приводит к каким-либо заметным изменениям морфологической структуры органов по сравнению с животными интактного контроля.

Вывод. При однократном в/м и п/к введении крысам и мышам препарат для КРС в соответствии с классификацией веществ по токсичности относится к VI классу токсичности – относительно безвредные вещества ($LD_{50} > 4,5$ мл/кг при в/м и $LD_{50} > 3$ мл/кг – при п/к введении).

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Гутник В. В., Чепелев С. Н.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Железодефицитная анемия (ЖДА) является самой распространенной анемией, которая составляет 90% от всех анемий у детей раннего возраста. Анемия и анемический синдром, вызываемый многими причинами, относятся к наиболее часто встречающимся патологическим состояниям, с которыми ежедневно приходится сталкиваться педиатрам общей практики. До 6 месячного возраста ЖДА встречается крайне редко, за исключением недоношенных новорожденных, у которых риск ЖДА существенно повышается после удвоения массы тела, отмеченной при рождении. Наиболее высокая распространенность ЖДА отмечается у детей от 6 месяцев до 3 лет. Поэтому вопросы более углубленного изучения этиологических особенностей развития ЖДА у детей раннего возраста явились предметом данного исследования.

Целью исследования явилось изучение этиологических особенностей развития ЖДА у детей раннего возраста.

В ходе исследования проведено анонимное анкетирование 388 матерей, возраст детей которых составил 1–3 года. Исследование выполнено на базе УЗ «6-я ГДКП» (г. Минск) в 2019 году. В представленной анкете были затронуты следующие вопросы: возраст и пол ребенка, критерий доношенности ребенка, наличие ЖДА у матери во время беременности, наличие ЖДА у ребенка, вид вскармливания ребенка в первый год жизни. Оценка значимости различий определялась по рассчитанному коэффициенту соответствия Хи-квадрат (χ^2). Значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

При анализе полученных данных установлено, что распределение по возрасту детей было следующим: 12-18 месяцев – 114 (29,38%) детей, 18-24 месяца – 94 (24,23%) ребенка, 24-36 месяцев – 180 (46,39%) детей. По полу дети были распределены следующим образом: 199 (51,29%) девочек и 189 (48,71%) мальчиков.

На вопрос «Родился ли ребенок в срок?» получены следующие ответы: «да (ребенок доношенный)» – 374 ответа (96,39%), «нет (ребенок недоношенный)» – 14 ответов (3,61%).

При анализе ответов на вопрос «Наблюдалась ли у Вас анемия во время беременности?» получены следующие результаты: «да» – 270

ответов (69,59%), «нет» – 44 ответа (11,34%), «не знаю» – 74 ответа (19,07%).

В ходе исследования было выявлено, что 109 (28,09%) детей имели ЖДА, а у 279 (71,91%) детей ЖДА отсутствовала.

При анализе наличия ЖДА у детей установлено, что в группе матерей, которые у себя отметили наличие ЖДА во время беременности 84 (31,11%) ребенка имели также ЖДА и 186 (68,89%) детей ЖДА не имели; в группе матерей, которые у себя отрицают наличие ЖДА во время беременности 7 (15,91%) детей имели ЖДА и 37 (84,09%) детей ЖДА не имели; в группе матерей, которые не помнят про наличие либо отсутствие ЖДА во время беременности 18 (24,32%) детей имели ЖДА и 56 (75,68%) детей ЖДА не имели. Установлено, что у детей, матери которых имели ЖДА, имеется статистически значимо выше вероятность развития ЖДА после рождения ($\chi^2=4,25$, $p<0,05$).

Распределение ответов на вопрос «На каком вскармливании находился ваш ребёнок в первый год жизни?» было следующим: на грудном – 108 (27,84%); на искусственном – 36 (9,28%); на смешанном – 244 (62,89%).

Распределение детей с ЖДА по виду вскармливания в первый год жизни было следующим: на грудном вскармливании находилось 18 (16,51%) детей, искусственном – 73 (66,97%) ребенка и смешанном – 18 (16,51%) детей. Среди детей без ЖДА распределение по виду вскармливания в первый год жизни было следующим: на грудном вскармливании находилось 54 (19,35%) ребенка, искусственном – 60 (21,51%) детей и смешанном – 165 (59,14%) детей.

Установлено, что у детей, находящихся на искусственном вскармливании, статистически значимо выше вероятность развития ЖДА по сравнению с другими видами вскармливания ($\chi^2=71,92$, $p<0,001$).

У детей, матери которых имели ЖДА, имеется статистически значимо выше вероятность развития ЖДА после рождения. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, имеют статистически значимо выше вероятность развития ЖДА по сравнению с другими видами вскармливания. Грудное вскармливание является своеобразным фактором, снижающим вероятность развития ЖДА у детей.

АНТИКАНЦЕРОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ КЛОНИДИНА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА КЛЕТКИ ГЛИОМЫ С6 КРЫСЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Гутник В. В.¹, Лепетило Д.А.¹, Чепелев С.Н.¹, Досина М.О.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Злокачественные новообразования являются одной из наиболее сложных медико-социальных проблем современного общества. Плохая реакция на лечение, высокая частота рецидивов и низкие показатели продолжительности жизни делают глиому одним из наиболее опасных новообразований. Однако роль альфа₂-адренорецепторов (A₂-AR) в механизмах, ответственных за прогрессирование (пролиферацию и жизнеспособность) глиом, остается недостаточно изученным. Так, актуальным в настоящее время представляется уточнение вопроса о поведении клеток глиальных опухолей при контакте их мембраны с раствором, содержащим разные концентрации клонидина (препарата агониста A₂-AR), поскольку доказано, что рецепторы, чувствительные к клонидину, содержатся на мембране некоторых опухолей головного мозга. Клонидин является широко распространенным средством, используемым в качестве обезболивающего препарата для пациентов со злокачественной симптоматической гипертензией при опухолях головного мозга для уменьшения внутричерепного давления.

Целью данного исследования явилось изучение жизнеспособности и пролиферативной активности клеток глиомы С6 крысы при аппликации клонидином.

Исследование проведено на базе лаборатории нейрофизиологии ГНУ «Института физиологии НАН Беларуси» (Республика Беларусь, г. Минск) на перевиваемой культуре клеток глиомы С6 крысы, полученной из Российской коллекции клеточных культур позвоночных (Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург). Клетки культивировали (концентрация 2,0×10⁵ клеток/мл) в чашках Петри с диаметром основания 30 мм в среде F10 с добавлением 10%-ной эмбриональной бычьей сыворотки и 0,1 мкг/мл раствора сульфата гентамицина. Чашки Петри размещали в CO₂-инкубаторе (ShellLab Series 3517, США) при 5% CO₂ и температуре 37°C. Через 24 часа после начала культивирования клеток глиомы С6 добавляли в центральную часть чашки Петри клонидин в концентрациях 1, 10 и 100 мкг/мл. Для сравнения результатов использовали интактную культуру клеток глиомы С6. Оценку жизнеспособности культивируемых клеток осуществляли с помощью подсчета количества клеток на микроскопе Opton ISM-405 (Германия) при 16-кратном увеличении после предварительной окраски трипановым синим. Жизнеспособные клетки при этом не окрашивались.

Жизнеспособность определялась по формуле: (количество живых клеток/общее количество клеток)*100%. Визуализацию и фотографирование осуществляли с помощью инвертированного микроскопа NY-2E (Zeiss Inc., Германия) и цифровой камеры Altra 20 (OLYMPUS, Япония). Обработку фотографий проводили с использованием программного обеспечения Image G. Данные представлены в виде среднее \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Для оценки статистических различий между независимыми выборками применялся U-критерий Манна Уитни. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Изменение пролиферативной активности клеток проводили путем анализа прироста клеточной массы. Для этого до начала и через 24 часа после начала эксперимента осуществлялось фотографирование в месте метки трех случайно выбранных полей, после чего оценивалась разница в изменении клеточной массы. Данные представлены в виде среднее \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Для оценки достоверности различий между двумя выборками независимых измерений применялся непараметрический статистический тест T-критерий Вилкоксона. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

При анализе жизнеспособности культивируемых клеток глиомы С6 были получены следующие данные: в интактной группе жизнеспособность составила $93,63 \pm 0,89\%$, в группе 1 мкг/кг – $93,18 \pm 1,64\%$, в группе 10 мкг/кг – $95,42 \pm 0,98\%$, в группе 100 мкг/кг – $86,63 \pm 0,61\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с интактной группой). При изучении пролиферативной активности культивируемых клеток глиомы С6 были получены следующие данные: в интактной группе прирост клеточной массы составил $458,67 \pm 49,10$ клеток, в группе 1 мкг/кг – $425,33 \pm 21,36$ клеток, в группе 10 мкг/кг – $476,33 \pm 43,80$ клеток, в группе 100 мкг/кг – $305,67 \pm 32,17$ клеток ($p < 0,05$ по сравнению с интактной группой).

Раствор клонидина в концентрации 100 мкг/мл эффективен в целях замедления роста и развития клеток глиомы крысы С6 *in vitro*. В то же время при аппликации клонидином клеток глиомы крысы С6 в концентрациях 10 мкг/мл и 1 мкг/мл пролиферативная активность и жизнеспособность опухолевых клеток статистически значимо не изменяется. Исходя из полученных результатов можно предположить, что раствор клонидина в терапевтической концентрации 100 мкг/мл можно использовать не только как гипотензивное средство, но также для замедления роста и развития злокачественных опухолей головного мозга (глиом), что требует также дальнейшего изучения данного препарата в экспериментах *in vivo*.

СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ВИДІВ ТИРЛИЧУ В МЕДИЦИНІ

Ерстенюк Г.М., Гродюк Н.Ю., Грищик А.Р.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-
Франківськ, Україна

Пошук перспективних рослин джерел для одержання нових лікарських засобів, що використовують при лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту є актуальним завданням медицини та фармації.

Значний інтерес представляють рослини роду Тирлич (т.) (*Gentiana L.*). До роду *Gentiana L.* належить близько 300 видів, поширених переважно в помірних широтах і в горах північної півкулі. В Україні зростає 16 видів тирличу.

Рослини з роду Тирлич є цінними лікарськими та декоративними рослинами. Т. жовтий був включений до *ГФ ССРСР I – IX* видання, а т. крапчастий – до *ГФ ССРСР III – VII* видання. До Державної Фармакопеї України 2.0. (Т.3) включено фармакопейні статті на корені тирличу жовтого «Тирлича корені» та настойку на їх основі «Тирлича настойка». У зв'язку з недостатньою сировинною базою та неможливістю заготівлі лікарської рослинної сировини (т. жовтий та т. крапчастий занесені до Червоної книги України) актуальним є дослідження інших видів тирличу як рівноцінних джерел БАР.

Для виготовлення лікарських засобів використовують як підземні, так і надземні частини рослин роду Тирлич.

В офіційній медицині застосовують настойку коренів т. жовтого, а також алопатичні та гомеопатичні фітозасоби, які вміщують сумарні екстракти т. жовтого (Тайсс трав'яний бальзам, Гербіон шлункові краплі, Шведська гіркота Др. Тайсса, Шведський гіркий бальзам Мауера із 32 лікарських рослин, Афлубін.

Настойку тирличу використовують для збудження апетиту, стимуляції секреції травних залоз, покращення жовчовиділення і утворення жовчі; настойка має протизапальні, гепатопротекторні та антисептичні властивості.

В народній препаратів коренів т. жовтого, т. крапчастого, т. ваточниковидного використовують при розладах шлунку, які супроводжуються ахілією, відсутністю апетиту і диспепсичними явищами. Вони ефективні при хронічних порушеннях секреторної діяльності. Терапевтична дія проявляється сильніше при ослабленій секреції, ніж при нормальній. При підвищеній кислотності не спостерігається посилення секреції шлункового соку. Також т. жовтий вживають для стимулювання діяльності печінки і жовчного міхура, при цинзі і артриті, хворобах селезінки, від метеоризму та запорів, як жарознижувальний засіб при простудних захворюваннях органів дихання та як засіб, що сприяє довголіттю.

Тирлич жовтий здавна відомий в народній медицині як тонізуючий засіб. Настоянка тирличу діє збуджуюче на центральну нервову систему, підвищує загальний тонус і працездатність. Настоянка в помірних дозах має здатність

підвищувати артеріальний тиск, а в середніх та великих дозах – знижує його. Спиртову настоянку кореневищ з коренями вживають при загальній слабкості організму, гіпотензії, фізичній та нервовій перевтомі, серцевій слабкості та при деяких нервових і психічних захворюваннях (астенії, астено-депресивних та астено-іпохондричних станах).

В народній медицині поряд з використанням коренів застосовують і траву тих видів тирличів, у яких є велика надземна фітомаса (т. ваточниковидний, т. хрещатий, т. звичайний). Настій трави т. ваточниковидного та т. хрещатого застосовують всередину при запаленні й піску в нирках і сечовому міхурі, при загальній слабкості, туберкульозі та як засіб, що сприяє збільшенню молока у жінок в період лактації. При лікуванні ран і гнояків використовують настоянку трави (1:10) на 40 % етанолі. В Чехії т. ваточниковидний застосовують при малярії, ревматизмі, як детоксикаційний засіб при укусах комах. Відвар трави т. звичайного на молоці використовують як протисудомний засіб.

Підземні і надземні частини рослин роду Тирлич вміщують різноманітні за хімічною структурою біологічно активні речовини: флавоноїди, ксантони, алкалоїди, жирні олії, вуглеводи та іридоїди. Біологічна дія рослин роду Тирлич пов'язана з вмістом секоіридоїдів, флавоноїдів, ксантонів. Секоіридоїди підвищують апетит, стимулюють травлення, посилюють секрецію шлункового соку. Завдяки гіркому смаку вони подразнюють рецептори язика і рефлекторно діють на органи травлення. Гіркий смак на рецепторах язика посилює діяльність слинних залоз, що сприяє виділенню шлункового соку в шлунку та підшлунковій залозі, після того виділяється жовч в печінці та кишковий сік у кишківнику. Вміст дубильних речовин незначний, що є дуже важливим фактором при застосуванні препаратів тирличу як шлункових тонізуючих засобів, оскільки відсутня небажана подразнююча дія. В механізмах жовчогінної і гепатозахисної дії лікарських препаратів з рослин родини Тирличеві в основному приймають участь флавоноїди і ксантонові сполуки.

Експериментальні дослідження показали, що екстракт з надземної частини т. жовтого проявляє жовчогінну активність, сприяє виділенню з жовчю білірубіну, холестерину і жовчних кислот, сповільнює швидкість утворення продуктів перекисного окислення ліпідів, зменшує активність мембранозв'язуючих ферментів, здійснює нормалізуючий вплив на метаболічні функції печінки при її дистрофічних змінах. Виражена антиоксидантна, жовчогінна, мембраностабілізуюча дія є в основі гепатозахисного впливу препаратів тирличу.

Таким чином, наведені дані свідчать що рослини роду Тирлич широко використовують в народній медицині. В зв'язку з недостатністю сировинної бази фармакопейного виду – тирличу жовтого, перспективним є вивчення фармакологічних властивостей та можливості застосування в медичній практиці альтернативного виду – т. ваточниковидного.

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ ГРИБІВ ЛИСИЧОК ЗВИЧАЙНИХ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Єрмоленко Т.І., Паутіна О.І.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
Кафедра фармакології та медичної рецептури, м. Харків, Україна

Виразкова хвороба залишається однією із важливих проблем сучасної медицини. Щорічно виразкова хвороба вперше діагностується у 70 тис. осіб, при цьому кожен другий лікується в стаціонарі. Зростає кількість пацієнтів, в тому числі працездатного віку, які потребують профілактики, медичної допомоги та реабілітації. Синтетичні лікарські засоби, що використовуються для лікування виразкової хвороби шлунка не позбавлені побічних ефектів при їх довготривалому застосуванні, мають обмеження до застосування, не завжди попереджують розвиток рецидиву захворювання після їх відміни.

З розвитком етномікології з'являються дані, що стосуються досвіду застосування вищих грибів для лікування різних захворювань. Підвищений інтерес до грибів викликаний так само численними дослідженнями, які показали, що вони можуть стати незамінними джерелами для отримання лікарських препаратів що мають ранозагоювальну, антивірусну, імуномодулюючу і інші активності, завдяки широкому спектру біологічно активних речовин різної хімічної природи у базидіальних грибах.

Метою нашого дослідження було провести теоретично-експериментальне обґрунтування наявності противиразкової дії препарату природнього походження на основі водно-спиртового екстракту грибів лисичок звичайних.

Вивчення противиразкової активності екстракту грибів лисичок проводили на моделі хронічної виразки шлунка із використанням ацетилсаліцилової кислотив дозі 150 мг/кг, п'ятикратним введенням ацетилсаліцилової кислоти протягом 3-х діб внутрішньошлунково. Дана модель викликає деструкцію і виразкові ураження за рахунок зниження захисно-бар'єрних властивостей слизової оболонки шлунку.

Досліди виконано на 24 білих щурах-самицях масою 170-210 г. Всі піддослідні тварини були розподілені на 4 груп: 1 група – інтактний контроль; 2 група – патологія; 3 група – тварини, які отримували екстракт грибів лисичок; 4 група – тварини, які отримували препарат порівняння альтан.

Досліджуваний засіб вводили тваринам протягом усього експерименту внутрішньошлунково в дозі 10 мл/кг, препарат порівняння альтан

застосовували в дозі 1 мг / кг і вводили в аналогічному режимі. Оцінку стану слизової оболонки шлунка проводили на четверту добу з розрахуванням площі виразок у балах (S), відсоток тварин з виразками (ТВ), що дозволило розрахувати інтегральний показник противиразкової активності - виразковий індекс (ВІ). Ефективність досліджуваних засобів оцінювали за здатністю зменшувати (у %) кількість виразок у порівнянні з контрольними тваринами. З метою отримання статистичних висновків використовували математичні розрахунки із застосуванням стандартного пакету статистичних програм «Statistica 6.0».

При візуальному дослідженні слизової оболонки щурів було відмічено, що в піддослідних групах тварин, що отримували екстракт лисичок та препарат порівняння, слизова оболонка була менш гіперемійована, складки не потовщені, спостерігались поодинокі дрібні крововиливи, ерозії, виразки. У тварин контрольної групи явища ураження слизової оболонки шлунка були виражені яскраво, спостерігались у 100% тварин.

За результатами експерименту, здатність досліджуваних препаратів зменшувати площу виразок слизової оболонки шлунка в групі тварин, що отримували лікування екстрактом грибів лисичок звичайних була 66,7%, в порівнянні з препаратом порівняння альтам (100%).

Таким чином, лікувально-профілактичне введення шурам екстракту грибів лисичок звичайних в дозі 10 мг/кг на фоні аспіринової виразки шлунка у щурів знижує вираженість дистрофічних змін у слизовій оболонці шлунка, її виразкування, а також перешкоджає розвитку запальних процесів у стінці шлунка. Важко заперечувати, що поєднання біологічно активних речовин в грибах, дозволяє отримувати ефективні результати при використанні їх в лікувально-профілактичних цілях. Отож отриманні нами данні дозволяють зробити висновок про наявність противиразкової активності екстракту грибів лисичок звичайних, що обумовлено цитопротекторним механізмом його дії. Це свідчить про перспективність використання екстракту грибів лисичок звичайних для профілактики та комплексного лікування виразкової хвороби шлунку.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ N – ФЕНІЛАНТРАНІНОВИХ КИСЛОТ

Жегунова Г.П.

Національний фармацевтичний університет, м.Харків, Україна

Похідні N-фенілантранілової кислоти знайшли широке використання у медицині. Вони проявляють протизапальну, діуретичну, анагетичну, антиоксидантну та інші види фармакологічної активності. На основі деяких сполук цієї групи створені лікарські препарати (антраль, фуросемід, мефенамінова кислота та ін.), які широко застосовуються для лікування різноманітних захворювань. Хімічні сполуки цієї групи, проявляючи високий рівень біологічної активності, в той же час володіють помірним рівнем токсичності. Тому науковий напрямок пошуку та вивчення фармакологічних властивостей нових N-R-антранілових кислот є актуальним.

З урахуванням закономірностей можливого взаємозв'язку між протизапальними і антимікробними властивостями відкривається перспектива використання препаратів цієї групи для лікування інфекційних захворювань, що може суттєво підвищити ефективність лікування гнійно-запальних захворювань.

Нам були проведені дослідження антибактеріальної і протигрибкової активності нових 10 сполук - похідних N-R-антранілових кислот (похідні 3,5-дибром- та 3,5-дихлор-2[3-(R-феніл)акрилоїламіно]-бензойної кислоти; заміщені 3,5-динітро-N-феніл-антранілових кислот; заміщені 5-бром-N(2'-карбоксі-феніл) антранілових кислот. Попередніми дослідженнями була встановлена протизапальна дія цих сполук.

Для визначення бактеріостатичної дії *invitro* використовували метод двократних серійних розведень у м'ясо-пептонному бульйоні (для бактерій) і бульйоні Сабуро (для грибів). Мікробне навантаження складало 10^5 - 10^6 мікробних тіл в 1 мл середовища. При проведенні мікробіологічних досліджень використовували культури мікроорганізмів із Американської Типової Колекції Культур (ATCC) – *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653. Тест-культури вносили в пробірки із поживним середовищем і відповідним розведенням випробуваної сполуки, інкубували в термостаті при температурі 37°C (для бактерій) і 25°C (для грибів *Candida*), після чого візуально визначали мінімальну пригнічуючу концентрацію (МПК) сполуки за відсутністю помутніння середовища в останній пробірці із затримкою росту мікроорганізму. Паралельно

визначали бактеріостатичну дію препарату акридинового ряду – етакридину лактату.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що досліджувані похідні N-R-антранілових кислот виявили невисокий рівень бактеріостатичної активності відносно культур *S.aureus* і *E.coli*, який складав відповідно 62,5- 125 мкг/мл. Також невисокий рівень антимікробної активності досліджуваних сполук виявлено відносно культури *B.subtilis*, який складав 125 мкг/мл. Не виявлено антимікробної активності відносно інших бактеріальних культур і гриба роду *Candida*.

Таким чином, досліджувані сполуки - похідні N-R-антранілових кислот проявили невисокий рівень антибактеріальної активності відносно культур мікроорганізмів - *S.aureus*, *E.coli* і *B.subtilis*. Незважаючи на слабкий рівень антимікробної активності відносно зазначених культур мікроорганізмів, залишається перспективним пошук серед цієї групи нових сполук і фармакологічний скринінг на протизапальну, анальгезивну, діуретичну, бактеріостатичну та фунгістатичну активність.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Зурдинова А.А.¹, Шараева А.Т.¹, Мирбеков Э.М.², Касымова А.А.²,
Жумагулова Д.С.²

Кыргызско-Российский Славянский Университет, г. Бишкек, Кыргызстан¹

В конце 2019 года человечество столкнулось с одной из самых масштабных и тяжелых пандемий за всю историю. Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) внесла серьезный удар для мирового сообщества, в тот час непременно на систему здравоохранения многих стран. Инфекция COVID-19 стала причиной вынужденной самоизоляции населения и введения локдаунов в большинстве стран. Стал актуальным вопрос по разработке эффективных стратегий лечения при разных степенях тяжести COVID-19. Этому вопросу были посвящены большое количество клинических исследований с применением различных лекарств по всему миру, разрабатывались клинические руководства с предложением отдельных рекомендаций по диагностике, ведению и лечению COVID-19. Большинство профессиональных ассоциаций и организаций предоставляли бесплатный доступ к качественной медицинской информации, в том числе к гайдлайнам (клиническим руководствам).

По данным Университета Джона Хопкинса на 7 февраля 2020 года во всем мире заболеваемость составила более 105 млн населения и более 2 млн умерло. В США отмечают наибольшее количество зарегистрированных случаев инфицирования и смертей в мире. Индия занимает второе место по количеству сообщенных случаев, за ней следуют Бразилия, Великобритания, Россия, Франция, Испания, Италия и Турция. В Кыргызстане же на 7 февраля данные выглядят следующим образом: заболеваемость – более 85 тыс. населения, летальность – 1426 случая. При этом самая высокая летальность от COVID-19 в стране наблюдалась в июле месяца 2020 года, где были наблюдения, связанные с нерациональным лечением на амбулаторном уровне, безответственным самолечением, распространением в вот сап-группах, соцсетях различных алгоритмов лечения с РФ, Казахстана, различными тактиками лечения в частных стационарах и центрах, несмотря на то, что в стране были разработаны и утверждены клиническое руководство и клинические протоколы по диагностике, ведению и лечению COVID-19. Панический настрой сообщества и распространение недостоверной информации ввело

значительный хаос в оказании медицинской помощи как на амбулаторном, так и стационарном уровнях страны.

Текущее клиническое лечение COVID-19 состоит из мер профилактики и контроля инфекции, а также поддерживающей терапии, включая дополнительный кислород и искусственную вентиляцию легких по показаниям. Раннее эффективное лечение любого заболевания может помочь предотвратить прогрессирование до более серьезного заболевания, особенно для пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания и тяжелого заболевания, с дополнительным преимуществом в виде снижения нагрузки на системы здравоохранения.

Следует отметить, что в настоящее время этиотропного лечения с доказанной клинической эффективностью при COVID-19 не существует, рассматриваются только симптоматическая и патогенетическая (дополнительная) фармакотерапия, которая рекомендуется во многих гайдлайнах, так и в наших национальных руководствах. Хотелось бы подчеркнуть, что в данные документы не были включены в раздел лечения экспериментальные препараты. Рекомендации по лечению в национальном руководстве основаны на доступных научных данных и мнениях национальных экспертов и обновляются по мере появления новых данных.

Целью нашего фармакоэпидемиологического исследования было провести анализ структуры назначений лекарственных средств и их соответствие утвержденным клиническим протоколам по COVID-19 для стационарного уровня. Материалами для исследования послужили 104 истории болезней пациентов, находившихся на стационарном лечении в одной из «больниц-ковидариев» г. Бишкек. Набор материала проводили непосредственно по мере поступления пациентов в период октябрь-ноябрь 2020 года. Среди госпитализированных мужчины составляли 55,8%, женщины – 44,2%, при этом с факторами риска развития тяжелых осложнений COVID-19 было 32 пациента (30,7%).

Эпидемиологические факторы риска по развитию тяжелого течения COVID-19 были представлены в 15,6% случаях гипертонической болезнью (ГБ), в 18,8% - сахарным диабетом 2 типа (СД2), в 12,5% - коронарной болезнью сердца (КБС), в 3,1% - ХОБЛ, в 9,4% - ожирение. Средний возраст пациентов составил $67,3 \pm 0,8$ лет.

Изучение структуры назначений лекарственных препаратов (ЛП) проводилось методом выкопировки данных листов назначений, особенно уделили внимание группам антибактериальных, антикоагулянтных и антиагрегантных средств. Среднее количество назначений на 1 пациента в день составило в среднем $6,7 \pm 1,2$ ЛП. Следует отметить, что 100%

пациентов получали различные антибиотики, 93,3% - антикоагулянты, 60,6% - антиагреганты.

Из группы антибактериальных средств были назначены следующие препараты:

- цефалоспорины - цефтриаксон в 45,2% случаях, цефепим в 50%, цефоперазон+сульбактам (бактоцеф) в 2,9%;
- макролиды - азитромицин в 47,1%, кларитромицин в 8,65%;
- фторхинолоны - левофлоксацин в 52,8%, ципрофлоксацин в 3,8%, ципрокс в 0,96%, левоксимед в 2,9%, офлоксацин – 1,92%; бактоцеф в 2,9%;
- имидазолы – метронидазол (метрид) в 2,9%.

Следует подчеркнуть в историях болезни отсутствует информация по фармакологическому анамнезу – какие препараты пациенты получали до поступления в стационар. Также имеются нерациональные нежелательные комбинации антибактериальных средств – левофлоксацин с азитромицином (47,2%), а в 32% случаях в эту схему также был подключен цефепим. При этом в историях болезни отсутствуют данные по мониторингу ЭКГ.

Из группы антикоагулянтов пациенты получали нефракционированный гепарин (НФГ) в 36,1% случаях, низкомолекулярные гепарины (НМГ) в виде следующих препаратов: в 12,4% - эноксапарин, в 10,3% - клексан, в 32% - эниксум, в 9,3% - надропарин.

Из группы антиагрегантов были назначены различные препараты ацетилсалициловой кислоты 38,1% пациентам кардиомагил®, 44,4% - тромбо-асс®, 14,3% - аспирин кардио®, и 3,2% - клопидогрел.

60,6% пациентов параллельно получали как антикоагулянты, так и антиагреганты, но в историях болезни не были указаны факторы риска развития желудочно-кишечных кровотечений, т.к. совместное назначение может повысить риск этой нежелательной лекарственной реакции.

Данные, полученные по результатам фармакоэпидемиологического исследования показывают, что фармакотерапия COVID-19, проводимая в стационаре не полностью соответствует утвержденным клиническим протоколам и требуют корректировки, возможно с организацией обучения с прицелом на работу над ошибками. Дальнейшее проведение фармакоэпидемиологических исследований по вопросам COVID-19 позволит изучить качество лечения, эффективность проводимой фармакотерапии и стоимость лечения.

ЛИСТЯ КАБАЧКІВ - ПЕРСПЕКТИВНА ЛІКАРСЬКА РОСЛИННА СИРОВИНА

Іосипенко О.О., Кисличенко В.С., Омельченко З.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кабачки (*Cucurbitapepovax. giromontina* Alef.) - однорічна трав'яниста рослина родини гарбузових (*Cucurbitaceae*), різновид гарбуза звичайного, який був завезений до Європи з Америки ще у 16 столітті, зараз широко культивується світом. В Україні кабачки вирощують на площі 31,9 тис. га, з яких збирають 645,4 тис. т. плодів. Листя кабачків великі, з шорстким опушенням, темно-зелені, іноді зі сріблястою плямою, на довгих, гранчастих черешках. Плоди кабачків – тиквинивидовженої форми, білого, зеленого або жовтого кольору, іноді різних відтінків. Плоди кабачків заготовляють у період технічної зрілості (довжиною 12-16 см, товщиною 7-10 см, які мають ніжну клейку шкірку і недорозвинене насіння), листя – протягом вегетаційного періоду.

У народній медицині застосовують плоди кабачків, які завдяки наявності великої кількості пектинових речовин, вітамінів (каротиноїдів: віолаксантину, неоксантину, лактукаксантину, α - та β -каротину, α - та β -криптоксантину; групи В та С) і мінеральних сполук (особливо солей калію, кальцію, феруму та магнію), знижують рівень холестерину, активізують травлення, виводять токсини з організму, покращують обмін речовин та позитивно впливають на зір, мають сечогінну, антиоксидантну та загальнозміцнювальну дію. Завдяки низькій калорійності їх широко використовують у дієтичному харчуванні хворих на діабет та ожиріння, а також для дитячого харчування з раннього віку.

Листя кабачків також має цілющі властивості. У народній медицині їх використовують для профілактики та лікування захворювань внутрішніх органів та шкіри. Вони мають загальнозміцнювальну, імуностимулюючу, протизапальну дію. Крім того, настої, відвари і сік з листя кабачків сприяють нормалізації водно-сольового обміну в організмі та мають сечогінний ефект, у зв'язку з цим їх вживання показано при хворобах серцево-судинної та сечовивідної систем. Настій трави або квіток кабачка використовують як ранозагоювальний засіб при різних ураженнях шкіри.

Однак, кабачок належить до неофіціальних лікарських рослин, на фармацевтичному ринку немає жодного вітчизняного чи іноземного лікарського засобу на основі сировини цієї рослини.

Таким чином, листя кабачків має достатню сировинну базу та є перспективною лікарською сировиною для розробки лікарських засобів на їх основі.

ІНГІБІТОРИ КАСКАДУ АРАХІДОНОВОЇ КИСЛОТИ: НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ ФАРМАКОПРОФІЛАКТИКИ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХОЛОДОВИХ ТРАВМ

Капелька І.Г.¹, Штриголь С.Ю.¹

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Холодові травми (ХТ) є важливою проблемою сучасної медицини. Найчастіше вони трапляються в молодому віці, до 80% випадків – у стані алкогольного сп'яніння, нерідко призводять до летальних наслідків або інвалідизації із втратою здатності до самообслуговування. Не завжди задовільні результати консервативного та хірургічного лікування, великі фінансові витрати визначають актуальність проблеми ХТ. Під час бойових дій ХТ набувають характеру епідемії, зменшуючи боєздатність. Отже, необхідна розробка нових підходів до профілактики та лікування ХТ.

У механізмі ХТ значну роль відіграють медіатори запалення, такі як простагландини, лейкотрієни та брадикінін. Особливе значення мають простагландин $F_{2\alpha}$ і тромбоксан A_2 , які посилюють агрегацію тромбоцитів та вазоконстрикцію. Це сприяє тромбоутворенню, ішемії та може призвести до гангрен, ампутації уражених кінцівок. Враховуючи патогенез ХТ, інгібітори каскаду арахідонової кислоти можна вважати перспективними засобами їх фармакокорекції.

У рамках виконання фундаментальної теми «Експериментальне обґрунтування підвищення ефективності профілактики та лікування холодкових травм» Переліку наукових досліджень і розробок, що виконуються у 2021 р. за рахунок коштів державного бюджету (Наказ МОЗ України 17 листопада 2020 № 2651), проведено експерименти на тваринах на моделі гострого загального охолодження (ГЗО) при -18°C . Встановлено, що низці нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та антилейкотриєнових засобів притаманні потужні фригопротекторні властивості. Серед препаратів-лідерів диклофенак натрію, еторикоксиб, дарбуфелону мезилат та монтелукаст, які достовірно збільшують тривалість життя тварин на 40-70%. Фригопротекторну активність доводить також зменшення виразності гіпотермії та проявів холодової стрес-реакції при ГЗО. На прикладі диклофенаку натрію привертає увагу, що протизапальні властивості за ГЗО майже втрачаються, що означає певну дисоціацію механізмів фригопротекторної та протизапальної дії.

Подальші поглиблені дослідження та впровадження в медичну практику найефективніших НПЗП та антилейкотриєнових препаратів як фригопротекторів (навіть у форматі off-label) може значно поліпшити якість медичної допомоги при ХТ, знизити навантаження на систему охорони здоров'я та навіть сприяти підвищенню обороноздатності країни.

ПРОФІЛАКТИЧНІ АСПЕКТИ ОСТЕОХОНДРОЗУ ХРЕБТА.

Карабут Л.В., Єршовенко Р.Ф., Гладченко О.М., Матвійчук О.П.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Остеохондроз – процес дегенеративно – дистрофічних змін кісткових та хрящових структур хребта, в основі якого лежать процес зменшення трофіки даних анатомічних структур. Раптове фізичне перенавантаження, переохолодження, анатомічні особливості будови хребта, гіподинамія, надмірна вага, спадковість, травми хребта, порушення рухливості хребта, недостатність кровообігу – чинники, що посилюють симптоматику остеохондрозу хребта, незважаючи на вік пацієнтів. Розрізняють остеохондроз шийного, грудного та поперекового відділів хребта. Проте незалежно від виду захворювання, людина завжди скаржиться на біль. Біль в хребті, обмеження руху, простріли вздовж хребта, простріли в кінцівки, порушення чутливості – типові скарги у хворих під час загострення остеохондрозу.

За даними ВООЗ, захворювання опорно-рухового апарату як причина інвалідності та смертності посідають 4-те місце у світі після серцево-судинних, онкологічних захворювань та цукрового діабету. Кожний п'ятий мешканець земної кулі страждає від болю у спині, а частка остеохондрозу при цьому становить до 80%. В нашій країні хронічні захворювання опорно-рухової системи також є однією з найбільш частих проблем, а близько 3,5 млн. осіб мають проблеми з опорно-руховим апаратом та його грізними ускладненнями, які вимагають безперервної багаторічної терапії.

З метою діагностики дегенеративно – дистрофічних змін кісткових та хрящових структур хребта сучасна медицина в своєму арсеналі використовує рентген, магнітно-резонансну терапію, комп'ютерну томографію. На знімках можна побачити зміни в кісткових і тканинних структурах, на основі яких лікар і встановлює діагноз хворому (з дотриманням стандартів дослідження). Саме це є першочерговою необхідною ланкою для подальшого лікування та профілактики остеохондрозу.

Індивідуальній реабілітації підлягають хворі, що зазнали травм хребта. Профілактичні заходи для такої категорії хворих проводяться у спеціалізованих установах під постійним наглядом лікарів.

У зв'язку із розповсюдженістю остеохондрозу серед усіх вікових груп, профілактика його є необхідною з метою збереження працездатності та якості життя хворого. Після проведеного лікування необхідною є лікувальна фізкультура з визначенням індивідуального комплексу фізичних вправ. Збереження рухливості хребта – бажаний та важливий момент профілактики дегенеративно – дистрофічних змін, а саме виконання щоденної ранкової гімнастики протягом 10 хвилин та фізичні вправи двічі на добу (по 5-10 хвилин) при тривалому сидінні також значно підвищують рухливість хребта. Відсутністю надмірної ваги тіла – є також необхідною запорукою профілактики остеохондрозу. Виконання таких профілактичних рекомендацій значно покращать якість життя хворих на остеохондроз.

РОБЕРТСОНОВСКИЕ ТРАНСЛОКАЦИИ КАК ПРИЧИНА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТРАНСЛОКАЦИОННЫХ ФОРМ СИНДРОМА ДАУНА И ПАТАУ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ МИНСКОЙ И ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТЕЙ

Карнеевич Е. Ю.¹, Кутузова Н. В.²

Белорусский государственный медицинский университет г. Минск,
Республика Беларусь¹

Белорусский государственный медицинский университет г. Минск,
Республика Беларусь²

Робертсоновскиетранслокации – часто встречающиеся врожденные хромосомные аномалии, при которых длинные плечи двух акроцентрических хромосом объединяются с образованием одной метацентрической. Робертсоновскиетранслокации имеет в кариотипе 0,1% населения, среди популяции бесплодных доля носителей достигает 1%. Наличие сбалансированной робертсоновскойтранслокации в кариотипе фенотипически не проявляется, однако у носителей увеличивается риск выкидышей, привычного невынашивания, рождения детей с несбалансированным кариотипом и множественными врожденными пороками развития (гидроцефалия, анофтальмия, дисплазия почек и др.), в том числе транслокационной формой синдрома Патау и синдрома Дауна. Данная проблема является чрезвычайно актуальной для жителей Гомельской области, среди которых наблюдается частое возникновение робертсоновскихтранслокаций и рождение детей с транслокационной формой синдрома Патау и Дауна, множественными врожденными пороками развития.

Целью работы является изучение и сравнение частоты встречаемости различных видов робертсоновских транс-локаций, а также их клинических проявлений, частоты рождаемости детей с транслокационной формой синдрома Патау и синдрома Дауна среди жителей Минской и Гомельской областей с 1998 года по 2018 год.

Практическая часть работы была выполнена на базе Гомельского медико-генетического центра и РНПЦ «Мать и дитя». Были проанализированы истории болезней членов семей, в которых хотя бы один из них является носителем робертсоновскойтранслокации (266 семей: 500 кариотипов). Статистический анализ данных был осуществлён с использованием статистического модуля программы MicrosoftExcel 2013.

В ходе исследования была выявлена следующая частота встречаемости групп робертсоновскихтранслокаций среди жителей Гомельской области: rob (13; 14) – 60,71%, rob (13; 15) – 8,57%, rob (14; 21) – 7,14%, rob (21; 21) – 2,86% и rob (14; 15) – 3,57%. Среди населения

Минской области частота встречаемости групп робертсоновских транслокаций следующая: rob (13; 14) – 58,58%, rob (14; 21) – 19,19%, rob (15; 21) – 6,06%, rob (13; 13) – 0,51%, rob (14; 14) – 0,51%, rob (14; 20) – 0,51%.

Выводы.

1. Среди жителей как Минской, так и Гомельской областей с 1998 по 2018 год наиболее распространённым видом РТ является rob (13; 14) – 58,58% и 60,71% соответственно.

2. Частота возникновения транслокационной формы синдрома Дауна при РТ, в которую вовлечена 21 хромосома, среди населения Минской области составляет 45%, из которых 33,3% – это РТ между гомологичными хромосомами, а среди населения Гомельской области – 12,75%, из которых 4,25% – это робертсоновские транслокации между гомологичными хромосомами.

3. Частота возникновения транслокационной формы синдрома Патау среди населения Минской области составляет 2,7% (все случаи приходятся на rob (13; 13), а среди жителей Гомельской области – в 9,8% случаях (из которых 3,27% приходятся на rob (13; 13).

4. Робертсоновские транслокации, происходящие между гомологичными хромосомами, наиболее опасны, так как в 100% случаях носитель имеет несбалансированный кариотип.

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ МОНІТОРИНГ ТРИЦИКЛІЧНИХ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

Карпушина С.А., Баюрка С.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Терапевтичний лікарський моніторинг (ТЛМ) передбачає вимірювання концентрації лікарського препарату в крові в різні проміжки часу після введення до організму з метою визначення відповідності її терапевтичному діапазону і оптимізації режиму дозування. ТЛМ часто застосовується під час лікування препаратами, які мають вузький терапевтичний індекс, з метою уникнення або, принаймні, зведення до мінімуму побічних ефектів або більш небезпечних токсичних ефектів. ТЛМ все більше привертає увагу медичної спільноти в усьому світі. На необхідність ТЛМ наголосила 55-а сесія Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я (2002 р.), яка прийняла резолюцію, що зобов'язує країни приділяти пильну увагу питанням безпеки пацієнтів з використанням фармакокінетичних показників. Існує так званий міжнародний список лікарських препаратів, на які слід звертати особливу увагу при плануванні ТЛМ або визначенні біоеквівалентності генеричного засобу. До цього списку включено такі групи антидепресивних засобів як трициклічні антидепресанти (ТЦА) та препарати літію.

Трициклічні антидепресанти є найбільш небезпечними серед даної групи препаратів. З урахуванням безпеки лікування та переносимості ТЦА відносять до препаратів другого ряду, що характеризуються високою ефективністю, але мають серйозні побічні ефекти. Самий серйозний побічний ефект ТЦА – кардіотоксична дія. Аритмію, токсичне ураження ЦНС, гіпотензію, судоми та кому відмічено як загрожуючі життю ускладнення при передозуванні ТЦА. За статистичними даними, отруєння ТЦА мають, приблизно, в 5 разів вищу летальність, ніж отруєння селективними інгібіторами зворотнього захвату серотоніну (СІЗЗС). Проте амітриптилін знайшов застосування і в медицині соматичних хвороб, що супроводжуються депресивними та невротичними станами, і його використання потребує супроводження ТЛМ.

Для проведення ТЛМ, розрахунку дози та інтерпретації результатів вимірювання концентрації лікарського препарату, базовим експериментальним параметром є рівноважна концентрація у плазмі крові.

ТЦА характеризуються високими значеннями об'єму розподілу (V_d) (для амітриптиліну $V_d=15$ л/кг), що свідчить про їх інтенсивний розподіл по органах і тканинах та невисокі значення концентрації у крові. Так, рівень терапевтичних концентрацій амітриптиліну, за даними різних джерел літератури, становив у сировотці крові 0,1–0,2 мг/л (у сумі амітриптиліну та нортриптиліну); у плазмі – 0,038–0,162 мг/л (амітриптилін) та 0,022–0,242 мг/л (нортриптилін). Отже, висока чутливість аналітичної методики є необхідною умовою для використання у ТЛМ даної групи препаратів.

Ступінь зв'язування з білками плазми (Fb) для амітриптиліну дорівнює 91–97%, що обумовлює додаткові вимоги до методу пробопідготовки при визначенні вказаного антидепресанту в крові.

Метою даного дослідження був аналіз джерел літератури щодо поширеності використання сучасних інструментальних методів аналізу та способів пробопідготовки у ТЛМ ТЦА.

Біоаналітичні методики, які було запропоновано для ТЛМ амітриптиліну, включали використання високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з УФ-спектрометричним детектуванням (УФД) при довжинах хвиль в області максимального світлопоглинання препарату. У роботі Alves C. та співавт. (2006) детектування проводили в короткохвильовій області УФ-спектра при 214 нм, що значно підвищувало чутливість методики, але висувало певні вимоги для етапу пробопідготовки з метою усунення впливу співекстрактивних речовин біологічної матриці. Визначення 7 ТЦА у плазмі крові проведено Boonprasert R. та співавт. (2013) методом ВЕРХ з діодно-матричним детектуванням. Мас-спектрометрія як високочутливий та специфічний метод детектування в сполученні з ВЕРХ (ВЕРХ-МС), а також тандемна мас-спектрометрія (ВЕРХ-МС/МС) набули найбільш широкого застосування для мети клінічних та фармакокінетичних досліджень антидепресантів різних груп (Poklis J.L. та співавт., 2012; Fernández M.R. та співавт., 2012). Метод міцелярної рідинної хроматографії з електрохімічним детектором без попередньої пробопідготовки рекомендовано для ТЛМ амітриптиліну (Bose D. та співт., 2005). Газова хроматографія (ГХ) з нітроген-фосфорним та мас-спектрометричним (ГХ-МС) детекторами використані для аналізу біологічних рідин на присутність ТЦА та їх метаболітів у терапевтичних концентраціях (Wille S.M.R., 2005; Rana S., 2008). Капілярний електрофорез застосовано Delmar C.M. та співавт. (2004) для визначення 4 ТЦА у плазмі.

Для аналізу біологічних рідин на стадії пробопідготовки було використано рідинно-рідинну екстракцію (PPE), PPE з наступною очисткою методом твердофазної екстракції (ТФЕ). Так, при визначенні амітриптиліну в біологічних рідинах пробовано універсальні обернено-фазні картриджі Oasis HLB, також новітні Oasis MCX, які поряд з перевагами картриджів Oasis HLB додатково мали катіонообмінні властивості. Як розвиток техніки пробопідготовки використано сорбційну екстракцію при перемішуванні (Stirbar sorptive extraction, SBSE) та твердофазну мікроекстракцію.

Таким чином, ВЕРХ та ГХ з МС/МС детектуванням після пробопідготовки методом ТФЕ у сучасних модифікаціях є превалюючими у використанні на сучасному етапі розвитку ТЛМ ТЦА.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ТРАВЫ

Карчевская К.И.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,
Беларусь

Тысячелистник обыкновенный – широко распространенное растение, активно используется на протяжении нескольких сотен лет как в народной, так и традиционной медицине. Разнообразие, входящих в его состав биологически активных веществ (БАВ) обуславливает широкий спектр реализуемых фармакологических эффектов, обусловленных в том числе наличием флавоноидов (противовоспалительная, спазмолитическая, антиоксидантная активность), среди которых преобладающими являются 7-О-глюкозиды апигенина и лютеолина.

На данный момент Государственная фармакопея (ГФ) Республики Беларусь (РБ), Казахстана, Британии, Украины, а также Европейская фармакопея предлагают стандартизировать тысячелистника траву только по содержанию эфирного масла. Изучение условий проведения количественного определения флавоноидов тысячелистника травы может помочь с разработкой методики стандартизации данного лекарственного растительного сырья по вышеупомянутой группе БАВ.

В данном исследовании проведен подбор концентрации и объема водного раствора алюминия хлорида, а также объема ледяной уксусной кислоты и времени реакции между флавоноидами и алюминия хлоридом с целью разработки методики количественного определения флавоноидов в тысячелистника траве.

Объектом исследования служила тысячелистника трава, заготовленная в период массового цветения в местах естественного произрастания в 2020 г. в окрестностях г. Барановичи.

Содержание флавоноидов определяли спектрофотометрически в пересчете на лютеолин-7-О-глюкозид, используя в основе методику, изложенную в ГФ РБ для душицы травы, выбранную на основании ранее проведенных исследований.

Для извлечения флавоноидов взвешивали точные навески массой около 0,05 г тысячелистника травы, предварительно измельченной и просеянной через сито с размером отверстий 180 мкм. Для работы взяли фракцию, прошедшую через сито. Для экстракции использовали 80% метанол в количестве 5,00 мл. Экстракцию проводили на водяной бане в течение 60 мин при 80°C в плотно закупоренных флаконах с завинчивающейся крышкой. После экстракции проводили фильтрацию полученного извлечения, полученный фильтрат использовали для дальнейшей работы. Выше представленные параметры экстракции подобраны экспериментальным путем в ранее проведенных исследованиях.

Для приготовления испытуемого раствора к 100 мкл извлечения прибавляли 200-1400 мкл (с шагом 200 мкл) 1-5% (с шагом 1%) раствора алюминия хлорида водного, а также 10, 25, 50, 75 и 100 мкл ледяной уксусной кислоты и доводили водой до 5,00 мл.

Для приготовления компенсационного раствора к 100 мкл извлечения добавляли 10, 25, 50, 75 и 100 мкл кислоты уксусной ледяной, после чего доводили полученную смесь водой до 5,00 мл. Через 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 и 100 мин измеряли оптическую плотность испытуемого раствора при 400 нм против компенсационного раствора.

Содержание суммы флавоноидов (X, %) в пересчете на лютеолин-7-О-глюкозид рассчитывали по формуле 1.1:

$$X, \% = \left(\frac{A + 0,0174}{0,3474} \right) \times 0,5 / m \quad (1.1)$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

m – масса навески измельченного сырья, г.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали при помощи программы Microsoft Excel 2016.

Процентное содержание флавоноидов в полученном извлечении при добавлении водного раствора алюминия хлорида в количестве 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400 мкл составило соответственно 1,912; 1,892; 1,933; 1,865; 1,863; 1,804 и 1,894%.

Содержание флавоноидов при добавлении к извлечению для приготовления испытуемого раствора 1; 2; 3; 4 и 5% водного раствора алюминия хлорида составило 1,796; 1,797; 1,784; 1,892 и 1,881% соответственно.

Процент флавоноидов в полученном извлечении при добавлении уксусной кислоты в объеме 10, 25, 50, 75 и 100 мкл равен соответственно 2,423; 2,195; 1,912; 1,947 и 1,843%.

Через 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 и 100 мин после начала реакции между флавоноидами полученного извлечения и алюминия хлоридом процентное содержание данной группы БАВ составило 2,220; 2,298; 2,349; 2,382; 2,429; 2,463; 2,484; 2,498; 2,511; 2,526; 2,531 и 2,536% соответственно.

Таким образом, исходя из выше представленных результатов исследования, можно сказать, что для количественного определения флавоноидов, содержащихся в извлечении тысячелистника травы, оптимальным является добавление для приготовления испытуемого раствора 4% водного раствора алюминия хлорида в объеме 200 мкл и ледяной уксусной кислоты в объеме 10 мкл для приготовления как испытуемого, так и компенсационного раствора, оптимальным временем реакции между флавоноидами и алюминия хлоридом является 60 мин.

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОСИЧНОСТІ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ ТА КОРЕНЕВИЩ *IRIS HUNGARICA*

Керімова Г.Ф., Рибак В.А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Велике значення має фармакологічне та хімічне вивчення рослин і біологічно активних сполук, що отримуються з них для розробки та створення анаболічних засобів рослинного походження.

Біологічно активні речовини рослинного походження на відміну від синтетичних сполук легше обеззаражуються і виводяться з організму, що забезпечує їх меншу токсичність. Як правило, вони не володіють канцерогенною, мутагенною і ембріотоксичною діями. Тому, важливою проблемою сучасної експериментальної фармакології є створення нових, ефективних та безпечних лікарських засобів.

Метою дослідження було вивчення гострої токсичності LD₅₀ сухого екстракту листя та кореневищ іриса угорського при внутрішньошлунковому введенні мишам та внутрішньоочеревинному введенні щурам.

Вивчення гострої токсичності сухого екстракту листя та кореневищ іриса угорського проводили за методикою Б. М. Штабського. Гостру токсичність LD₅₀ при внутрішньошлунковому введенні визначали на 90 білих нелінійних мишах обох статей, масою 18-24 г, а при внутрішньоочеревинному введенні – на 90 білих нелінійних щурах, обох статей, масою 180-200 г.

Протягом 14 діб спостерігали за масою тіла, загальним станом і поведінкою піддослідних тварин, включаючи зовнішній вигляд, особливості поведінки, інтенсивність та характер руху, стан шерсті.

При вивченні гострої токсичності сухого екстракту листя та кореневищ іриса угорського при внутрішньошлунковому введенні мишам (в дозах – 500 мг/кг, 5000 мг/кг, 10000 мг/кг і 15000 мг/кг) та внутрішньоочеревинному введенні щурам (в дозах – 10 мг/кг, 100 мг/кг, 1000 мг/кг, 3000 мг/кг і 5000 мг/кг) встановлено, що вираженої інтоксикації та загибелі експериментальних тварин не відбувалося.

Загальний стан тварин експериментальних груп не відрізнявся від сану тварин в контрольній групі. Про це свідчить збереження координації рухів, тонуусу скелетних м'язів, частоти дихальних рухів і ритму серцевих скорочень, реакції на больові, тактильні та звукові подразники.

Сухий екстракт листя та кореневищ іриса угорського відноситься до V класу токсичності речовин – практично нетоксичні речовини, за класифікацією токсичності сполук К. К. Сидорова.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ - ВОПРОСЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ

Кличова Ф.К.¹, Мусаева Д.М.²

Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара,
Узбекистан¹

Язвенная болезнь – широко распространённое во всем мире хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта, прогноз которого зависит от приверженности пациента к лечению заболевания. Приверженность к фармакотерапии – необходимое условие эффективного лечения хронических заболеваний. Часто врачи сталкиваются с уникальным набором проблем, связанных с соблюдением режима лечения, режима питания, особенностью приёма лекарств, высокой стоимостью препаратов, образом жизни пациента, психологическим состоянием больного, особенностью течения и продолжительностью заболевания, а также влиянием возраста, пола и сопутствующих соматических заболеваний пациента. Сложность проблемы приверженности к фармакотерапии проявляется не только в результатах лечения, но и в вопросах объективного восприятия адекватного приёма лекарственных средств пациентом. Кроме того, не менее важными факторами, влияющими на соблюдение пациентом медикаментозных назначений, являются: личность врача - авторитет, квалификация, способность убеждать больного, создать мотивацию к лечению; особенности лекарственного средства – уровень информативности больного о препарате, знание правил приёма, лекарственная форма, дозировка препарата, кратность приёма, сложность схемы лечения, переносимость компонентов препарата, побочные явления после приёма, вкус и даже цвет, упаковка препарата. Все эти факторы прямо или косвенно влияют на результаты лечения. Поэтому целью нашего исследования явилось определение влияния степени приверженности к лечению на результаты фармакотерапии язвенной болезни.

В наших исследованиях участвовали 40 пациентов с язвенной болезнью желудка, которые были разделены на 2 группы – 1-группу составляли пациенты с низкой приверженностью, а 2- группу - с высокой приверженностью, степень которой определялось по анкетному опроснику больных.

Полученные данные показали, что низкая приверженность больных зависит от следующих факторов: нарушения соблюдения режима лечения у 76,2% пациентов, то есть часто больные нарушают время приёма лекарств – 88%, нарушают зависимость приёма лекарств от пищи 92%, из-за дороговизны препаратов применяют заменителей

рекомендованных лекарств – 70%, либо не принимают назначенные лекарства – 55%.

Кроме того у пациентов этой группы определяли нарушение режима – 81% и качества питания – 56%. Также выявлено влияние неправильного образа жизни - вредных привычек: приём алкоголя – 54%, курение – 68% на фармакотерапию язвенной болезни.

А у больных с высокой приверженностью показатели названных факторов низкие, но оказывало влияние психологическое состояние больного: обстановка в семье – 66%, успешность в работе – 80%, а также установлено влияние уровня образованности пациента: дисциплинированность и ответственность у образованных пациентов составляло 69%, у необразованных – 33%.

Факторы, влияющие на приверженность к лекарственной терапии, достаточно многочисленны и их следует учитывать при назначении фармакологических средств. Полученные данные показали, что:

1. Низкая приверженность к лечению, особенно при хронической патологии, является одной из причин уменьшения терапевтического эффекта, существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания и ведет к увеличению затрат на лечение;

2. Одним из основных условий является повышение мотивации пациента к проведению лечения. Задачей врача, провизора и фармацевта заключается в доступном объяснении пациенту, зачем ему нужно применять назначенный препарат и что произойдет, если этого не делать или делать нерегулярно;

3. Следующее условие: использование врачом лекарственных средств с простым и понятным режимом применения. При длительном лечении предпочтителен однократный приём препарата в сутки .

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ СЛИВИ ЗВИЧАЙНОЇ (*PRUNUS DOMESTICA*)

Кравченко В.М., Сенюк І.В., Шовкова О.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра біологічної хімії

Поряд з пошуком найактивніших речовин однією з найважливіших проблем доклінічного дослідження нових біологічно активних субстанцій є безпека їхнього застосування, тому першим етапом фармакологічних досліджень стало вивчення токсичних властивостей екстракту з листя сливи звичайної.

Вивчення гострої токсичності екстракту з листя сливи звичайної було проведено за експрес-методом Пастушенко Т.В. із співавт. на мишах та щурах. Було проведено п'ять серій експериментів, для кожної серії використовували білих безпородних мишей (по три особини у кожній серії) обох статей вагою 20-25 г. Досліджуваний екстракт вводили внутрішньошлунково. За тваринами спостерігали протягом тижня.

Тваринам першої групи досліджуваний екстракт вводили у дозі 3000 мг/кг. Першої доби у тварин спостерігалось незначне пригнічення локомоції, у деяких тварин – з'єрошеність хутра, вказані явища зникли протягом найближчих 3-5 год. Усі тварини вижили.

Тваринам другої групи субстанцію вводили у дозі 5000 мг/кг. У перші години у тварин спостерігалось незначне пригнічення рухової активності, відсутність апетиту. Вказані явища повністю зникли наступної доби. Усі тварини вижили. Стан тварин - задовільний.

У тварин третьої групи, яким вводили екстракт з листя сливи звичайної у дозі 10000 мг/кг, спостерігалось пригнічення рухової активності, відмова від корму та води, з'єрошеність хутра. Усі перелічені ознаки зникли протягом двох діб. Усі тварини вижили та знаходилися у задовільному стані.

Тваринам четвертої групи досліджувану субстанцію вводили у дозі 15000 мг/кг. Протягом першої доби у тварин спостерігалось: значне пригнічення рухової активності, відмова від корму, хода невірна, хутро з'єрошене. Спостереження показали, що стан тварин нормалізувався протягом 3-х діб: відновлювався апетит, рухова активність, хутро рівномірне, гладеньке, блискуче. Усі тварини вижили.

У тварин, яким вводили досліджувану субстанцію у дозі 20000 мг/кг спостерігалось різке пригнічення локомоції, відмова від корму та води. Описані явища зникали протягом 3-5 діб після введення екстракту з листя сливи. Усі тварини вижили.

Найвища доза, яка вводилася дослідним тваринам, склала 20000 мг/кг, при цьому загибель тварин не спостерігалася, подальше збільшення дози було б ускладнене.

Отримані експериментальні дані свідчать про низьку токсичність досліджуваної субстанції при одноразовому внутрішньошлунковому введенні, тому при проведенні дослідів на щурах тваринам вводили максимальну дозу - 20000 мг/кг, при цьому загибель тварин не спостерігалася.

Таким чином, визначити LD_{50} досліджуваної субстанції для перорального введення не вдалося. Той факт, що LD_{50} досліджуваного екстракту для перорального введення перевищує для щурів та мишей 15000 мг/кг дозволяє віднести екстракт з листя сливи звичайної, відповідно до класифікації К. К. Сидорова, до класу практично нешкідливих сполук.

Для подальшого вивчення гострої токсичності екстракту з листя сливи звичайної було обрано парентеральний (внутрішньоочеревинний) шлях введення.

Для орієнтовного визначення летальних доз досліджуваний екстракт вводили тваринам у дозах 1000, 2000, 3000, 4000 та 5000 мг/кг. Загибель тварин спостерігали у разі введення екстракту з листя сливи звичайної у дозах починаючи з 3000 мг/кг. Далі, для визначення LD_{50} екстракту з листя сливи звичайної, випробовування, відповідно до методики, почали відразу з введення п'яти доз. Досліджуваним тваринам (3 у кожній групі) субстанцію вводили у дозах 2830, 3160, 3550, 3980, 4470 мг/кг.

LD_{50} для мишей для внутрішньоочеревинного введення знаходиться в інтервалі 3160-3980 мг/кг. За найменшою дозою зазначеного інтервалу було встановлено, що LD_{50} для мишей при внутрішньоочеревинному введенні склала 3430 (2780-4070) мг/кг.

Визначали також LD_{50} для щурів. Досліджувану субстанцію вводили дослідним тваринам у дозах 2820, 3160, 3550, 3980, 4470, 5000 мг/кг.

Було встановлено, що LD_{50} досліджуваної субстанції для щурів знаходиться в інтервалі 3980-5000 мг/кг. LD_{50} для щурів при внутрішньоочеревинному введенні складала 4310 (3510-5120) мг/кг.

Таким чином, експериментальні дослідження з вивчення гострої токсичності екстракту, отриманого з листя сливи показали, що у разі внутрішньошлункового та внутрішньоочеревинного введення його мишам та щурам, середньолетальні дози перевищували 3000 мг/кг, та дозволяє віднести даний екстракт до IV класу токсичності «відносно нешкідливі речовини» за класифікацією К. К. Сидорова.

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ ЕКСТРАКТІВ З ЛИСТЯ ЛОХИНИ

Кравченко Г.Б., Красільнікова О.А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

В останні роки велика увагу дослідників привертає феномен, який отримав назву інсулінорезистентність (ІР) – погіршення дії гормону інсуліну на скелетні м'язи, печінку і жирову тканину. ІР лежить в основі розвитку як цукрового діабету 2 типу (ЦД2), так і серцево-судинних хвороб. Терапія ІР базується на використанні негормональних цукрознижувальних препаратів, однак, є доцільним поєднання сучасних стратегій лікування з лікарськими засобами рослинного походження на засадах доказової медицини. Тому пошук нових рослин та отримання субстанцій з можливим їх наступним використанням у терапії ЦД2 є важливою та актуальною проблемою. З огляду на успішне використання у лікарській практиці препаратів на основі представників родини вересових, широке їх розповсюдження, використання у народній медицині, а також доступність сировини через поширення її на території України виявляється закономірною цікавістю що до вивчення лікувальних властивостей окремих представників цієї родини. Один з представників цієї родини лохини високорослої (*Vaccinium corymbosum* L.) багата біологічно активними речовинами (органічними кислотами, антоціанами, пектиновими і дубильними речовинами). На кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом проф. Кошевого О.М. був отриманий поліфенольний екстракт з плодів лохини високорослої з високим вмістом похідних гідроксикоричних кислот та флавоноїдів.

Метою дослідження було вивчення фармакологічної активності поліфенольного екстракту з листя лохини високорослої (ПЕ) на моделі експериментальної ІР у щурів.

Експеримент проводили на статевозрілих інбредних самцях щурів масою 180 ± 15 г, які утримувалися у стандартних умовах віварію НФаУ. ІР моделювали утриманням тварин на дієті, збагаченої фруктозою (60,3% фруктози, 18,3% білка, 5,2% жирів). Тварини були розділені на 5 груп: 1) інтактні тварини; 2) тварини, які містилися 6 тижнів на фруктозній дієті; 3) тварини, які містилися 4 тижні на фруктозній дієті і ще 2 тижні на щоденним внутрішньошлунковим введенням ПЕ в дозі 2,5 мг на 100 г маси тіла на тлі фруктозної дієти (Ф+ПЕ); 4) тварини, які містилися 4 тижні на фруктозній дієті і ще 2 тижні на даній дієті з щоденним внутрішньошлунковим введенням кверцетину дозі 5,0 мг на 100 г маси тіла (Ф+К). В сироватці крові визначали вміст глюкози, хостеролліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) і холестеролліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) інсуліну і триацилгліцеролів з використанням стандартних наборів реактивів. Показники ПОЛ визначали в сироватці крові (ТБК-

реагенти, гідроперекиси), активність супероксиддисмутази (СОД), каталази і вміст відновленого глутатіону (GSH) в гомогенаті печінки.

Аналіз результатів досліду свідчить, що утримання щурів на збагаченій фруктозою дієті викликає збільшення рівня глюкози в сироватці крові, яке супроводжується гіперінсулінемією, що є ознакою ІР. Зростання концентрації ТАГ, що спостерігається через 6 тижнів експерименту, є наслідком мобілізації жиру з жирової тканини і посилення ендogenous синтезу ТАГ і ліпопротеїнів дуже низької щільності печінкою через ослаблення інгібуючої дії інсуліну на ліполіз. Падіння рівня ХС-ЛПВЩ і підвищення вмісту ХС-ЛПНЩ у щурів пов'язане з посиленням перенесення естерів холестеролу від ЛПВЩ до атерогенних АпоВ-ЛП і обумовлено накопиченням ТАГ. В результаті цих та інших змін розвивається атерогеннадисліпідемія, характерна для ІР та асоційованих з ним станів. При цьому в сироватці крові та тканині печінки зростає рівень гідроперекисів та ТБК-реагентів, що свідчить про розвиток оксидативного стресу, який зазвичай супроводжує гіперглікемічний стан. Зниження активності ферментів першої лінії антиоксидантного захисту – СОД, каталази та рівня головного антиоксиданту клітин GSH в печінці є показником виснаження антиоксидантного захисту клітин.

Введення екстракту на тлі розвитку експериментальної патології (Ф+ПЕ) супроводжується зниженням рівню глюкози, нормалізацією рівню інсуліну та відновленням чутливості клітин до інсуліну, про що свідчить зниження показнику НОМА. В групі Ф+ПЕ спостерігалось зниження рівня загального ХС та ХС-ЛПНЩ, при цьому рівень ХС-ЛПВЩ достовірно зростає. Наведені вище результати поряд з даними щодо нормалізації рівня ТАГ свідчать про зниження індексу атерогенності. Таким чином, введення екстракту попереджає розвиток атерогенної дисліпідемії. В сироватці крові та тканині печінки в цей же час знижувався рівень гідроперекисів та ТБК-реагентів, що є підтвердженням наявності антиоксидантних властивостей екстракту. Зниження інтенсивності процесів ПОЛ відображається на посиленні антиоксидантного захисту клітин печінки, що призвело до збільшення рівня GSH та ферментів СОД та каталази.

Отримані результати свідчать про те, що на моделі експериментальної інсулінорезистентності екстракт з листя лохини виявив антиоксидантну, гіпоглікемічну, ліпотропну та гіпохолестеринемічну ефекти. Таким чином, на наш погляд, продовження досліджень сприятиме створення нового препарату для корекції інсулінорезистентності та асоційованих з нею станів.

ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБІТОРІВ MAP КІНАЗ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Красільнікова О.А.

Національний фармацевтичний університет, м.Харків, Україна

C-Jun N-термінальна кіназа (JNK) відноситься до сімейства стрес-активних MAP-кіназ (МАРК), яка бере участь у контролі росту, диференціювання, апоптозу клітин, розвитку запалення та інших внутрішньоклітинних процесів. JNK залежний сигнальний шлях активується у відповідь на стрес та за участю декількох класів рецепторів на поверхні клітини (рецептори цитокінів, серпентину, тирозиновихкіназ). Виявлена провідна роль JNK у розвитку ряду патологій: онкогенезу, нейродегенеративних та серцево-судинних захворювань, діабету, атеросклерозу, ожиріння та ін. Це зумовлює інтерес до вивчення впливу сигнального шляху JNK та цього ферменту як потенційної терапевтичної мішені для розробки фармакологічних коректорів захворювань та станів, пов'язаних з активацією JNK. В роботі вивчали вплив JNK на обмін нейтральних ліпідів за умов резистентності до інсуліну у печінці та шляхи корекції змін за допомогою інгібітору JNK.

Гепатоцити ізолювали Сеглена. Активацію JNK індукували 10 мкмоль ацетамінофену (АРАР). В окремих випадках за 10 хвилин до внесення активатору гепатоцити передінкубували з SP600125 (інгібітор JNK). Ліпіди екстрагували за методом Блайя і Дайера. Розділення ліпідів на фракції проводили з допомогою ТШХ в системі розчинників: гептан/діетиловий ефір/льодяна оцтова кислота (60:40:1, за об'ємом). Вміст ліпідів визначали за методом Марча і Венстейна.

В присутності АРАР спостерігалось підвищення у 2,5 рази рівню диацилгліцеролів в клітинах. При цьому також спостерігалось зростання вмісту триацилгліцеролів на 35%. Внесення SP600125 до середовища інкубації призводило до зниження цих показників до висхідного рівня. Значне, багаторазове підвищення диацилгліцеролів може бути зумовлене активацією гліцерол-3-фосфатацилтрансфери. Відомо, що активація JNK стимулює її транслокацію до мітохондрій та гальмує процеси окислення жирних кислот у мітохондріях.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що надлишок вільних жирних кислот використовується на синтез нейтральних ліпідів, яке, в свою чергу, впливає на процес сигнальної трансдукції та може стати ключовим етапом у патогенезі резистентності до інсуліну. Використання специфічного інгібітору JNK SP600125 відмінняє негативні ефекти JNK на клітини печінки, перешкоджає накопиченню нейтральних ліпідів, і, таким чином, сприяє нормалізації процесів сигнальної трансдукції у ізолюваних клітинах печінки щурів.

КОРРЕКЦИЯ ГЕМОДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫМИ КЛЕТОЧНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ КОРДОВОЙ КРОВИ

Кудокоцева О.В., Ломакин И.И., Мамонтов В.В.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины,
г. Харьков, Украина

Основным индикатором гомеостаза организма является кроветворная система, которая обеспечивает его компенсаторно-приспособительные реакции при воздействии какого-либо раздражителя. В жизни мы неоднократно можем сталкиваться с группой веществ, оказывающих повреждающее (цитотоксическое) действие на здоровые, активно обновляющиеся ткани организма, в частности на кроветворную систему, тем самым формируя цитопенический синдром и подавляя иммунную систему, что приводит к развитию вторичных иммунодефицитных состояний, в том числе и к выраженной гемодепрессии. Эта группа веществ называется цитотоксикантами и включает как противоопухолевые лекарственные препараты (5-фторурацил, циклофосфан и др.) и некоторые антибиотики, так и боевые отравляющие вещества (иприт, люизит и др.), некоторые промышленные агенты (соединения мышьяка, ртути, эпоксиды, бензол и др.), фитотоксиканты и пестициды и некоторые другие соединения.

С целью коррекции гипо- и апластических состояний кроветворения в процессе поражения цитотоксикантами применяют различные препараты: производные нуклеиновых кислот, витамины, гормоны, моонуклеотиды, пуриновые основания, иммуномодуляторы, соли лития, препараты природного происхождения. Однако эти лекарственные средства не являются универсальными, а их применение не имеет ожидаемого терапевтического эффекта. В этой связи создание и изучение новых гемокорректоров имеет большое значение для медицины и биологии.

На примере введения химиотерапевтических препаратов нами показано, что развитие гипоплазии кроветворной ткани и динамика восстановления гемопоэза во многом определяется как прямым эффектом подавления кроветворных клеток токсическими агентами, так и характером дизрегуляции кроветворения. Репаративные процессы в кроветворной ткани в значительной мере обеспечиваются трансплантируемыми донорскими стволовыми кроветворными клетками и клеточными элементами, составляющими гемопоэзинуцирующее микроокружение.

Эксперименты были выполнены на мышах линии СВА массой 18–20 г. Гемодепрессивные состояния моделировали с помощью однократного внутрибрюшинного введения препарата 5-фторурацила (ФУ) («ЕБЕВЕ», Австрия) в максимально переносимой дозе 228 мг/кг. В качестве источника стволовых гемопоэтических клеток (ГСК) использовали криоконсервированный препарат кордовой крови человека (КК), содержащий как ГСК, так и клетки кроветворного микроокружения. Мышам опытных групп через 3–4 ч после однократной инъекции ФУ внутривенно вводили 0,2 мл криоконсервированных ядродержащих клеток кордовой крови (кЯСК КК) (ГП «МНЦ КиК НАН, АМН и МОЗ Украины», г. Харьков) в дозе 5×10^8 жизнеспособных ЯСК КК/кг.

Общее количество миелокариоцитов в костном мозге (КМ), лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови (ПК) животных определяли в камере Горяева общепринятым методом, используя объектив х40 и окуляр х7. Анализ миелограмм и гемограмм изучали на мазках, окрашенных азури-II-эозином. Об активности эритропоеза судили по количеству ретикулоцитов, окрашенных бриллиантовым крезоловым синим непосредственно на стекле.

Для статистической обработки данных использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) на компьютерной программе «Excel» («Microsoft», США). Данные представляли как $M \pm m$. Расхождения между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Нами показано, что однократное введение 5-ФУ в максимально переносимой дозе приводило к значительным нарушениям кроветворения и угнетению всех ростков кроветворения у экспериментальных мышей, о чем свидетельствовал анализ мазков КМ, на которых отчетливо выявлялась аплазия гемопоэтической ткани с сохранением лишь единичных островков кроветворения. Наиболее чувствительны к действию ФУ оказались клетки миелоидного и эритроидного ростков, менее чувствительны – лимфоидного ростка. Введение ФУ приводило к статистически значимому уменьшению количества нейтрофильных гранулоцитов (НГ) и эритрокариоцитов (ЭК) на 1–12-е сутки эксперимента, причем на 2–5-е сутки отмечалось наименьшее содержание всех изучаемых форм миелокариоцитов, вплоть до полного исчезновения на препаратах костного мозга ЭК и НГ. Вслед за периодом депрессии наблюдалось постепенное увеличение количества НГ и ЭК в КМ животных. Регенерационные процессы в КМ контрольных животных более интенсивно протекали с 12-х суток эксперимента и практически завершались к 16-м суткам для НГ, тогда как восстановление количества эритроидных клеток к этому времени составляло всего 62,5 % от значений интактных животных.

Результаты проведенных экспериментов позволили выявить выраженное стимулирующее действие кЯСК КК на процессы восстановления костномозгового кроветворения, угнетенного введением 5-фторурацила. Так, уже на 5-е сутки на гемограммах КМ обнаруживались НГ (незрелые и зрелые формы), а на 9-е сутки их количество превышало контрольные значения практически в 7 и 9 раз соответственно. С 5-х по 16-е сутки значимо (в сравнении с контролем) возрастало и общее количество миелокариоцитов в КМ. Наиболее показательна динамика восстановления угнетенного ФУ эритроидного ростка кроветворения под влиянием кЯСК КК. Так, на 12-е сутки эксперимента количество ЭК в КМ мышей после токсичного действия ФУ составляло $(0,99 \pm 0,12) \times 10^6$ /бедро, а после введения кЯСК КК данный показатель увеличивался до $(4,30 \pm 0,72) \times 10^6$ /бедро, что значимо выше даже по сравнению со значениями интактных животных.

Увеличение содержания ретикулоцитов в ПК мышей на фоне токсического воздействия ФУ и после введения кЯСК КК отмечали с 5-х суток эксперимента, тогда как развитие ретикулоцитоза в ПК после применения одного только ФУ регистрировали с 12-х суток наблюдения. При этом абсолютное количество ретикулоцитов у мышей после введения кЯСК КК на фоне ФУ в 1,5–2 раза превосходило аналогичный показатель у животных, получавших только цитостатический препарат ФУ. Учитывая, что увеличение числа ретикулоцитов и

их выход в циркулирующую кровь отражает активный эритропоэз в КМ, можно утверждать, что криоконсервированный клеточный препарат кордовой крови человека, в состав которого входят как ГСК, так и клетки, составляющие гемопозиндуцирующее микроокружение, стимулирует процессы костномозгового эритропоэза, подавленные цитостатиком. Применение кЯСК КК способствовало ускорению восстановления абсолютного количества эритроцитов ПК до исходных значений уже на 9-е сутки эксперимента, тогда как у животных со ФУ этот показатель восстанавливался только к 16-м суткам наблюдения.

В данной работе также установлено, что цитостатик 5-фторурацил приводит и к выраженной лейкопении ПК опытных животных вплоть до 16-х суток наблюдения. Анализ гемограмм ПК показал, что вплоть до 9-х суток наблюдения в крови животных после введения ФУ практически исчезали нейтрофильные лейкоциты и статистически значимо увеличилось относительное количество лимфоцитов. Введение кЯСК КК ускоряло процесс восстановления количества лейкоцитов в ПК, что на 9-е сутки проявлялось статистически значимыми различиями исследуемых показателей в группах контроля и опыта. В ПК животных со ФУ даже к 16-м суткам наблюдения количество лейкоцитов полностью не восстановилось, тогда как после введения клеточного препарата КК этот показатель нормализовался на 9-е сутки.

Экспериментальное и клиническое применение новых гемопозестимулирующих и иммуномодулирующих препаратов, в том числе и криоконсервированного клеточного препарата кордовой крови, имеет большое значение для медицины и биологии. Эти препараты позволяют разрабатывать пути направленной регуляции гемо- и иммунопоэза, что необходимо для лечения и профилактики различных заболеваний, в том числе гемодепрессивных и иммунодефицитных состояний, влияют на физиологические адаптационные возможности организма и поддержание его гомеостаза.

За последние 50 лет подходы к терапии вторичных иммунодефицитных состояний, к которым относят и патологию кроветворения, претерпели значительные изменения: от трансфузии лейкоконцентрата и эритроцитарной массы взрослых доноров и до применения в клинической практике криоконсервированных клеточных препаратов.

Проведенные нами исследования динамики восстановления костномозгового кроветворения и абсолютного количества лейкоцитов и эритроцитов периферической крови подтвердили целесообразность применения криоконсервированной ядродержащей клеточной суспензии кордовой крови человека для стимуляции восстановительных процессов в костном мозге, подавленных цитотоксикантом 5-фторурацилом.

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ВИВЧЕННЯ РІВНЯ ОБІЗНАНОСТІ НАСЕЛЕННЯ ПРО КОРЕКТНИЙ ВИБІР ПОЛІВІТАМІННОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Куценко Т.О.¹, Полторацька С.С.¹, Бондарєв Є.В.²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, м. Харків, Україна

Загальновідомо, що вітаміни життєво необхідні організму людини. Дефіцит вітамінів в організмі на сьогодні зустрічається приблизно у 1/3 жителів Східної Європи. До того ж простежується стійка тенденція формування цілорічного полігіповітамінозу, а в ряді регіонів паралельно виявляється недостатнє надходження ще й макро- та мікроелементів. Також часто має місце, так звана, субнормальна або доклінічна форма недостатності вітамінів. Основним шляхом швидкого усунення вітамінної недостатності є використання вітамінно-мінеральних комплексів.

На сьогоднішній день на фармацевтичному ринку України наявний широкий вибір полівітамінних препаратів, що розроблені як вітчизняними, так і закордонними фірмами-виробниками. Дані препарати відрізняються якісним і кількісним складом, джерелом одержання вітамінів, лікарською формою тощо. Звичайно, що використання вітамінів, в тому числі, у підвищених дозах, а також у складі великих комплексів може супроводжуватися розвитком певних небажаних ефектів та призводити до ускладнень, що дуже важливо приймати до уваги при виборі/призначенні певного засобу. Відомо, що багато з таких препаратів можуть використовуватись з профілактичною метою практично здоровими людьми, у зв'язку з чим постає питання про необхідність оптимального індивідуального вибору препарату у кожному конкретному випадку.

З доступних нам та проаналізованих джерел літератури відомо, що далеко не завжди призначення полівітамінів відбувається шляхом консультації з лікарем або фармацевтом – вибір здійснюється самостійно. В той же час є дані про різні підходи до вибору препарату пересічними громадянами, доцільність яких також у низці випадків є сумнівною, не дивлячись на існування науково обґрунтованих принципів.

Враховуючи вищевикладене, зацікавленість викликає вивчення та аналіз підходів до вибору полівітамінних препаратів споживачем задля визначення необхідності підвищення обізнаності населення про названу групу препаратів, що й стало теоретичним обґрунтуванням здійсненого нами експериментального дослідження, що було реалізовано у формі анонімного анкетного опитування відвідувачів аптек.

СТВОРЕННЯ КАПСУЛ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ БІОЛОГІЧНО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НАСТОЙКИ «ФІТОСЕД»

Лащонава А.Ю., Дмитрієвський Д.І.

Національний фармацевтичний університет, м.Харків, Україна

Активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) твердих лікарських засобів (ЛЗ) рослинного походження, як правило, є сухі або густі екстракти. При розробленні складу і технології твердих лікарських форм (таблетки, капсули) на їх основі, шляхом науково-обґрунтованого вибору допоміжних речовин (ДР) та технологічних операцій (часто з використанням математичного планування експерименту) корегуються фізико-хімічні і фармако-технологічні властивості мас (сумішей) для таблетування або інкапсулювання, що дає можливість одержати ЛЗ, який відповідає вимогам діючої ДФУ.

Останнім часом, все більшого розмаху набувають дослідження зі створення твердих ЛЗ на основі рідких АФІ (розчинів, рідких екстрактів, настоек тощо). До уваги, при цьому приймається низка позитивних факторів, найбільш важливими з яких є стабільність ЛЗ, точність дозування та доступність для більш широкого кола пацієнтів. Остання перевага стосується спиртовмісних АФІ.

У результаті аналізу асортименту комбінованих ЛЗ седативної дії на фармацевтичному ринку України, ми звернули свою увагу на комбінацію лікарських рослин під умовною назвою «Фітосед». З використанням даної комбінації лікарської сировини на ВАТ «ХФЗ «Червона зірка» виробляються капсули, що містять порошок нативної подрібненої сировини і настоянка з такою ж назвою, яка представляє собою вилучення (1 : 10) за допомогою 40% спирту етилового БАР суміші ЛРС (г): плоди глоду (*Crataegi fructus*) 1,0; трава кропиви собачої (*Leonuri cardiacaе herba*) 2,0; шишки хмелю (*Lupuli strobili*) 2,0; плоди вівса (*Aveni fructus*) 2,5; трава меліси (*Melissae officinalis herba*) 1,5; плоди коріандру (*Coriandri fructus*) 0,5; трава буркуну (*Meliloti herba*) 0,5. Вказані співвідношення ЛРС стосуються 100 мл настоянки, яку рекомендується дозувати чайною ложкою.

До недоліків даного ЛЗ (настоянки «Фітосед») слід віднести: недостатню стабільність (в рідкому стані активно відбуваються реакції гідролізу, окиснення та ін. БАР), неточність дозування (ложками), проблеми з транспортуванням (великий об'єм флаконів по 100 мл), а також усі недоліки спиртовмісних ЛЗ (протипоказано жінкам, що годують, вагітним, дітям, особам, що керують транспортом, тим що лікуються від алкоголізму та іншим особам, яким протипоказано вживати спиртовмісні засоби.

Для подолання перелічених недоліків настоянки «Фітосед» нами розроблені капсули у складі яких використені ДР з адсорбційними властивостями, за допомогою яких одержані гранули для інкапсулювання.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМБІНАЦІЇ МЕТФОРМІН+ ПІРАЦЕТАМ НА РОЗВИТОК КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ У ЩУРІВ З АЛОКСАН-ІНДУКОВАНОЮ ГІПЕРГЛІКЕМІЄЮ

Лєвих А.Е.¹, Мамчур В.Й.¹, Жиліюк В.І.¹

¹Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Стратегічно важливими ланками розвитку когнітивного дефіциту при діабетичній енцефалопатії вважають хронічну гіперглікемію, інсулінорезистентність, ендотеліальну дисфункцію і порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єру. З огляду на це, одним із сучасних трендів оптимізації лікування порушень когнітивних функцій, індукованих тривалою гіперглікемією, можна вважати сумісне призначення препаратів з наявною антигіперглікемічною і ноотропною активністю.

Метою цієї роботи було експериментальне визначення доцільності застосування комбінації метформіну з пірацетамом в якості засобів фармакологічної корекції когнітивних порушень за умов тривалої гіперглікемії.

Для відтворення експериментального стану тривалої гіперглікемії статевозрілим щурам лінії Вістар одноразово підшкірно вводився водний розчин алоксану моногідрату в дозі 150 мг/кг. Експериментальним тваринам 1 раз на добу внутрішньошлунково протягом 20 днів вводили наступні досліджувані препарати: метформін у дозах, еквівалентних добовому терапевтичному діапазону для людини: 250, 500 і 750 мг/кг відповідно; пірацетам в дозі 400 мг/кг; комбінацію зазначених засобів (метформін 250 мг/кг + пірацетам 400 мг/кг). Тваринам групи активного контролю внутрішньошлунково вводили дистильовану воду. Оцінку ефективності експериментальної терапії проводили на 6 та 20 добу після введення дослідних засобів в тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ). По мірі прогресування алоксанової гіперглікемії (АГ) оцінювався рівень глюкози крові, активність процесів вільно-радикального окиснення та стан системи обміну оксиду азоту в гомогенатах неокортексту щурів, функціональний стан ендотелію судин, а також ультраструктурні зміни гематоенцефалічного бар'єру та судинного русла гіпокампу.

Показано, що в умовах експериментальної аллоксан-індукованої гіперглікемії пірацетам володіє недостатнім ноотропним потенціалом для усунення когнітивного дефіциту. Метформін має незначну ноотропну дію при короткостроковому використанні в низьких дозах, при цьому не виявляючи цих властивостей при тривалому введенні. Показано, що при одночасному застосуванні з пірацетамом метформін потенціює його антиамнестичні властивості, що сприяє відновленню когнітивних

функцій, ослаблених гіперглікемією.

Перебіг тривалої алоксан-індукованої гіперглікемії у щурів супроводжується інтенсифікацією процесів вільно-радикального окиснення білкових молекул, а також збільшенням системної продукції оксиду азоту в неокортексі. Пірацетам при його сумісному використанні з метформіном статистично значимо знижує вміст ранніх і пізніх маркерів деструкції білкових молекул (альдегідфенілгідразонів і кетонфенілгідразонів), а також рівень стабільних метаболітів оксиду азоту.

Отримані результати корелюють з повідомленнями літературних публікацій, згідно яким гіперглікемія посилює продукцію активних форм кисню у мітохондріях, тим самим індукуючи окиснювальний стрес, що приводить до окиснювальної модифікації ліпідів, білків і ДНК та, в кінцевому результаті – апоптозу клітини. Крім того, викликане гіперглікемією підвищення пулу оксиду азоту полегшує перебіг реакції його взаємодії з супероксидним аніон-радикалом, результатом якої є утворення пероксинітриту, який виявляє набагато більшу руйнуючу здатність, ніж оксид азоту чи супероксид аніон. Метформін, виконуючи роль промотору системи антиоксидантного захисту, сприяє прямому «захопленню» гідроксил-радикалу (ОН[•]) – основного агента, який викликає деструктивні процеси в клітині; підвищує активність ендогенних антиоксидантних ферментів (глутатіонредуктази, каталази та супероксиддисмутази); інактивує НАДФН-оксидазу, призводячи до зростання цитозольного вмісту НАДФН і внаслідок цього – рівнів відновленого глутатіону, що ослабляє окиснювальну напругу, яка відіграє роль в патогенезі багатьох хвороб, в т.ч. діабету. До того ж, підвищення рівня внутрішньоклітинного глутатіону, ймовірно, може попереджувати зв'язування молекули NO з супероксид аніоном, тим самим запобігати утворенню пероксинітриту і чинити специфічну цитопротекторну дію.

Алоксан-індукована гіперглікемія у щурів призводить до суттєвих ультраструктурних змін якнейронального апарату, так і гематоенцефалічного бар'єру в гіпокампіекспериментальних тварин, які є передумовою деструкції нейронів і подальшої ініціалізації процесів апоптозу. Курсова експериментальна терапія, заснована на одночасному комбінованому застосуванні пірацетама з метформіном, не здатна в повній мірі забезпечити відновлення ультраструктурних змін у гіпокампі, проте істотно обмежує прояви деструктивних змін нейронів, водночас покращуючи стан мікроциркуляторного русла. Отримані дані в цілому погоджуються зі ступенем антиамнестичної активності цього медикаментозного поєднання, що вказує на доцільність використання

метформіну сумісно з ноотропами для попередження або лікування когнітивних порушень, які виникають внаслідок цукрового діабету.

Таким чином, метформін за умов тривалої гіперглікемії виявляє незначну ноотропну активність при короткостроковому використанні в низьких дозах, водночас не проявляючи цих властивостей при тривалому введенні. При сумісному використанні з пірацетамом метформін потенціює його антиамнестичні властивості та сприяє відновленню втрачених когнітивних функцій. Метформін при комбінуванні з пірацетамом знижує вміст ранніх і пізніх маркерів деструкції білкових молекул, рівень стабільних метаболітів оксиду азоту в корі головного мозку, а також істотно обмежує прояви деструктивних змін нейронів гіпокампу, водночас покращуючи стан його мікроциркуляторного русла.

Отримані результати вказують на доцільність використання метформіну спільно з ноотропами для попередження або лікування когнітивних порушень, які виникають внаслідок цукрового діабету.

ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ NMDA РЕЦЕПТОРІВ НА ХАРЧОВУ ПОВЕДІНКУ ХОМ'ЯЧКІВ З ДІЄТО-ІНДУКОВАНОЮ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Литкін Д.В., Брюханова Т.О.

Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

Глутаматні рецептори типу NMDA експресуються в багатьох нейронах центральної нервової системи, а також у деяких периферичних нейронах, включаючи первинні аферентні функції блукаючого нерва та внутрішні нейрони шлунково-кишкового тракту. Рецептори цього типу знаходяться не лише в нейронах, а й в багатьох позанейрональних клітинах, включаючи центральні та периферичні гліальні клітини, клітини ендотелію, кісток, хрящів, нирок, підшлункової залози, печінки та інших органів та тканин.

Не зважаючи на те, що залучення сигналу NMDA рецепторів до центральної регуляції апетиту на сьогодні не викликає сумнівів та було підтверджено фундаментальними експериментальними роботами багатьох авторів, вектор впливу модуляторів NMDA рецепторів на харчову поведінку є дискусійним питанням. Багатьма авторами вважається, що активація рецепторів NMDA сприяє пригніченню апетиту через стимулювання вторинних центрів насичення (вентромедіальне ядро гіпоталамуса). Існують дані, що активація рецепторів глутамату типу NMDA в ядрі одинокого шляху бере участь у контролі тривалості одного акту споживання їжі. Більше того, затримка завершення прийому їжі залежить від інтактних аферентних терміналів блукаючого нерва в ядрі одинокого шляху. В цих структурах активація NMDA рецепторів необхідна для подальшої передачі сигналів MAPK, індукованих холецистокініном, і, як наслідок, зменшення споживання їжі.

Інші автори вважають, що найбільший імпакт стимуляції NMDA рецепторів відбувається в структурах, що навпаки сприяють апетиту (латеральна гіпоталамічна зона, вентральна *тегментальна* область).

Ряд експериментальних досліджень демонструють, що застосування антагоністів NMDA рецепторів призводило до збільшення вживання їжі лабораторними тваринами. З іншого боку, низка авторитетних досліджень продемонстрували, що блокатори рецепторів NMDA можуть суттєво виправити поведінку переїдання та зменшувати прояви ожиріння. В роботах, де застосування антагоністів NMDA призводило до зменшення вживання їжі та загальній калорійності раціону увага акцентована саме на довготривалому застосуванні лікарських засобів.

Враховуючи, що існує багато даних, які свідчать, що препарати антагоністів NMDA рецепторів підвищують вивільнення інсуліну та

опосередковано впливають на рівень таких важливих регуляторних пептидів як лептин та грелін у ділянках мозку, пов'язаних з апетитом, вплив сигналу NMDA на харчову поведінку може бути більш комплексним, ніж ми уявляємо.

Метою даного дослідження було експериментальне визначення впливу мемантину при моно застосуванні та у комбінації з метформіном на харчову поведінку хом'ячків з інсулінорезистентністю.

Експериментальне дослідження виконували на 50 хом'ячках самцях *Mesocricetus auratus* віком 3 місяці. Експериментальні тварини були рівномірно розподілені на 5 дослідних груп. Тварини утримувалися у віварію ННПФ НФаУ в стандартних для цього виду умовах. Дієтоіндуковану інсулінорезистентність відтворювали аліментарно в усіх хом'ячків (окрім контрольної групи) переводячи зі стандартного раціону на висококалорійний з високим вмістом ненасичених жирів протягом 6 тижнів. Останні 2 тижні експерименту відповідним піддослідним тваринам щодоби внутрішньошлунково вводили мемантин в дозі 1,25 мг/кг («Мема[®]», Тева Україна), метформін в дозі 120 мг/кг («Сіофор[®]», Menarini Group) або їх комбінацію в еквівалентних дозах. Для оцінки харчової поведінки піддослідних тварин за добу до закінчення курсового застосування препаратів проводили спостереження за ними з реєстрацією кількості актів харчування та середній час харчування.

Результати дослідження продемонстрували, що на тлі висококалорійної дієти у тварин розвинулася гіперфагія, що виражалось в вірогідному збільшенні кількості епізодів прийому їжі в 1,79 разів й тривалості одного акту харчування в 1,55 разів у порівнянні з інтактними тваринами, що отримували стандартний для даного виду раціон. На тлі застосування метформіну у інсулінорезистентних тварин очікувано спостерігалось вірогідне зменшення проявів гіперфагії, що віддзеркалювалось у вірогідному зменшенні тривалості прийому їжі на 13,93% від аналогічного показника у нелікованих тварин, при цьому кількість актів харчування значуще не змінювалась. На тлі застосування мемантину в якості монотерапії значущих змін не спостерігалось, хоча й відмічалась слабка тенденція до зменшення кількості актів харчування. На тлі застосування комбінації метформіну та мемантину відмічалось статистично вірогідне зменшення кількості актів харчування (на 29,03%) та скорочення середньої тривалості акту харчування на (16,60%).

Таким чином проведення подальших поглиблених досліджень впливу антагоністів NMDA рецепторів на харчову поведінку у складі комбінованої терапії може сприяти подальшому вирішенню проблеми корекції апетиту у пацієнтів з інсулінорезистентністю, метаболічним синдромом, ожирінням та іншими метаболічними патологіями.

КРИОТЕРАПИЯ КАК ФАКТОР ПОТЕНЦИРОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА

Ломакин И.И., Кудокоцева О.В., Бабийчук В.Г.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины

Гипотермия является одним из древнейших научных направлений биологии и медицины. Наибольшее внимание в этом направлении было уделено поискам возможностей продления жизни путем понижения температуры тела. Однако гипотермия, располагая спектром лечебных свойств, не исключает и возможности развития многочисленных осложнений, для предупреждения которых были разработаны и внедрены в лечебную практику методы поверхностного охлаждения практически без снижения температуры ядра тела.

Одним из методов холодого воздействия охлажденным воздухом может быть экстремальная аэрокриотерапия (АКТ) в охлажденной до (-60) — (-120°C) воздушной смеси. Благодаря развитию современных криогенных технологий, новую популярность и значимость как лечебный и профилактический метод современной медицины АКТ приобрела на рубеже конца XX — начала XXI столетий, продолжая развиваться и совершенствоваться и в нашем XXII.

Достаточно большой опыт применения АКТ позволил клиницистам сформулировать ряд положений и требований для достижения терапевтического эффекта. Применение в качестве охлаждающей среды обычного атмосферного воздуха делает процедуру экологически чистой и безопасной. Кратковременность воздействия (от 1-ой до 2,5–3-х минут) исключает возможность появления обморожений и других осложнений. Такая терапия сухим холодным воздухом не требует никакой предварительной подготовки и практически исключает или понижает необходимость в лекарственных средствах при соответствующих заболеваниях. Предлагаемое количество процедур в курсе криотерапии составляет 10–12 сеансов.

Механизм лечебного действия криотерапии все еще находится на стадии изучения и осмысления. Безусловно, изменяется интенсивность метаболизма в тканях поверхности организма, потребления ими кислорода и питательных веществ, отмечается снижение скорости транспорта веществ через мембрану клетки. Эти явления носят кратковременный и обратимый характер. Предполагается, что процессы, развивающиеся в глубоко расположенных тканях и органах, не связаны с прямым влиянием холодого раздражителя и имеют вторичное рефлекторное и нейрогуморальное происхождение.

Изменение тонуса периферических сосудов от спазма мелких артерий спазмом мелких артерий и артериол, прекапиллярных сфинктеров, замедление скорости кровотока и повышение вязкости крови являются первой защитной фазой сосудистой реакции на охлаждение, направленной на предотвращение проникновения холодого фактора через кожные покровы и подкожную клетчатку к глубоко лежащим внутренним органам и системам организма.

Затем происходит увеличение периферического кровотока, что является компенсаторной реакцией, которая способствует усиленному теплообразованию и препятствует ишемии и нарушению питания тканей. Аэрокриотерапия стимулирует работу сердечно-сосудистой системы, улучшает питание и оксигенацию всех тканей организма, снижает гемодинамическую нагрузку на сердечную мышцу. Параллельно с изменениями артериального и капиллярного кровообращения, при АКТ происходит умеренное улучшение венозного и лимфатического оттока. Эти обнадеживающие эффекты реализованы в терапии системных заболеваний, таких как ревматоидная патология суставов, что составило подавляющую группу пациентов, представленных в литературе. При изучении механизмов терапевтического действия АКТ при данной патологии определена роль гипофизарно-надпочечниковой системы, проявляющейся в динамичной секреции оксикортикостероидов (ОКС) в процессе криотерапии и по её окончании (когда статистически достоверные колебания 17-ОКС не выходили за рамки физиологической нормы) с участием нейропептидной системы и образованием эндогенных морфиноподобных веществ – опиоидов, через которые и реализуется эффект охлаждения.

В качестве профилактического воздействия АКТ оказывает закаливающий эффект, который проявляется в повышении уровня функционирования основных регуляторных, адаптационно-приспособительных систем организма и основан на возникающей перестройке в деятельности сердечно-сосудистой, нервной и нейроэндокринной систем у практически здоровых людей. Криотерапия также оказывает обезболивающее, противовоспалительное, противоотечное, сосудорасширяющее действия, нормализует тонус венозных и лимфатических (лимфодренаж) сосудов. Кроме этого, АКТ оказывает и миорелаксирующее, трофико-регенераторное, десенсибилизирующее, иммуномодулирующее действия.

Достоверные и воспроизводимые результаты АКТ достигаются при включении этого метода криовоздействия в цикл лечения психосоматических расстройств: различного рода депрессий, дисменореи, психосоматического бесплодия, артериальной гипертензии, дерматозов и др.

Большой объём наших работ представлен по экспериментальному клиническому описанию эффектов АКТ на сердечно-сосудистую систему, нервно-мышечный аппарат, иммунологические реакции, на отдельные звенья кроветворной системы, на эндокринную систему пациента. При проведении сеансов криотерапии в организме наступает процесс коррекции отклонений от физиологической нормы, обеспечивается выброс эндорфинов, нормализуются обменные процессы и функция иммунной системы, улучшается периферическое кровообращение, ускоряются регенеративные процессы. При адекватном проведении АКТ специфическое влияние экстремальных температур полностью исключает возможность переохлаждения или локального обморожения пациента. Всё это позволяет считать экстремальную криотерапию безопасной и комфортной.

Наши экспериментальные исследования также показали, что при проведении курса АКТ реакции биологического организма не однотипны и не однонаправлены после 3-го, 6-го, 9-го сеансов, а также при повторяющихся с небольшим (в несколько минут) интервалом. Так же они носят определенную возрастную и половую специфику. Вместе с тем, выявляется определенная закономерность, выражающаяся в первом максимальном пике реакций (независимо от их направленности) функциональных систем организма после 3-го сеанса АКТ. Отмеченные результаты предполагают возможность и целесообразность рассмотреть терапевтическую значимость курса АКТ с ограниченной кратностью.

На протяжении более 40 лет нами, в отделе криофизиологии Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (г. Харьков), развиваются научные направления по изучению поверхностного и глубокого охлаждения биологических организмов. В нашем отделе разрабатываются оригинальные методики воздействия отрицательных температур на организм человека и животных, применения этих температур в терапевтической практике, разрабатываются подходы к развитию новых направлений поверхностного действия низких температур и лечебной гипотермии. Проведенные в отделе глубокие научные экспериментальные исследования, направленные на изучение процессов терморегуляции при проведении управляемой гипотермии, позволили значительно расширить представления о внутренних регуляторных механизмах в организме при воздействии внешних охлаждающих факторах.

Нами показано, что холодовой раздражитель оказывает воздействие на все структуры центральной нервной системы всех уровней организации. АКТ позволяет корректировать вегетативную регуляцию периферических процессов, активно воздействовать на нейромедиаторные системы, и что самое важное – направленно изменять проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Именно возможность с помощью АКТ направленно изменять проницаемость гематоэнцефалического барьера и способствовала совершенствованию современных подходов к терапии широкого спектра патологических состояний различного генеза и повышению терапевтического эффекта от применяемых лекарственных препаратов.

Наши разработки показывают возможность совместного использования терапевтических эффектов АКТ с другими лечебными мероприятиями, как клеточная терапия, с целью повышения эффективности применяемых биологически активных препаратов (в нашем случае – криоконсервированных ядродержащих кордовой крови).

Таким образом, АКТ имеет широкие терапевтические возможности как самостоятельный метод терапии, так и в комплексе лечебных мероприятий, охватывающих широкий спектр заболеваний и патологий, что позволяет не только улучшить качество жизни пациентов, но и повысить терапевтическую эффективность и снизить привычную дозировку применяемых фармацевтических и/или биологически активных препаратов.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ СКРИНІНГОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НОВИХ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

Луценко Р.В., Сидоренко А.Г., Чечотіна С.Ю., Луценко О.А.
Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

У світі понад 300 млн людей має депресію. В Україні ця недуга є найбільш поширеною серед психічних розладів і кількість хворих постійно збільшується. За даними ВООЗ 15% людей з депресивними розладами закінчують життя самогубством. Зменшення та попередження суїцидів є одним з пріоритетних завдань в галузі охорони здоров'я. Тому виникає потреба у пошуку та вивченні нових потенційних антидепресантів.

При проведенні досліджень нових біологічно-активних речовин (БАР), необхідно враховувати в першу чергу такі складові, як фінансові витрати, складність проведення скринінгу, етичну сторону досліджень і неможливість одночасного тестування великої кількості сполук. Тому на початку досліджень необхідно використовувати віртуальний скринінг БАР за допомогою комп'ютерних програм (Quantitative Structure – Activity Relationship), які прогнозують властивості синтезованих речовин. Наступний етап включає в себе дослідження БАР, які потенційно могли мати антидепресивну активність за результатами комп'ютерних програм. Скринінг сполук потрібно провести у специфічних поведінкових тестах (тест Порсолта, тест із водяним колесом Nomura, тест підвішування за хвіст), що дає змогу виявити сполуку або сполуки з виразною антидепресивною активністю. Потім варто визначити гостру токсичність та розрахувати ефективну дозу сполуки-лідера. Надалі використовують фармакологічні моделі депресивноподібних розладів (резерпін, галоперидол, клонідин), які дають можливість установити порядок з ефективністю сполук, можливі механізми її дії. На подальшому етапі необхідно провести дослідження спектру нейрофармакологічної активності сполуки, використовуючи тести, які більш детально визначають механізми дії та можливі побічні ефекти (вплив на ефекти апоморфіну, вплив на ефекти L-ДОФА, вплив на ефекти 5-окситриптофана, вплив на ефекти сиднокарбу, вплив на ефекти ареколіну та нікотину). На заключному етапі дослідження необхідно змодельовати депресивноподібний стан, який мав схожу симптоматику до депресії у людей, наприклад: хронічний помірний стрес (у тварин розвивається забруднення шерсті та ангедонія, що відповідає симптомам депресії у людей неохайний вигляд та відсутність отримання задоволення від смачної їжі), здатність сполуки корегувати депресивну симптоматику свідчатиме про потенційну ефективність сполуки за клінічних умов. Також біохімічне дослідження (визначення моноамініву плазми та сироватці крові та активності моноамінооксидази в тканинах та в сироватці крові).

Чітке дотримання всіх етапів дослідження БАР дає можливість якісно провести дослідження та дослідити їхні ефекти, механізм дії та побічні реакції.

ДОСЛІДЖЕННЯ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ *FRANGULA ALNUS* MILL

Мариновська С.В., Струк О. А.

Івано-Франківський національний медичний університет

Кафедра фармації

(м. Івано-Франківськ, Україна)

Крушина ламка родини Жостерові – *Frangula alnus* Mill. Росте у соснових, листяних та мішаних лісах на Поліссі України. Рослина тіньовитривала, надає перевагу вологим ґрунтам. Крушина ламка – це невеличке дерево або кущ висотою до 3,5 метри. На молодих гілках і на верхній частині стовбура кора гладка, має червоно-бурий колір та містить на поверхні білі ланцетні сочевички. Листя рослини яйцеподібне або еліптичне, чергове, короткочерешкове, з цілими краями. На поверхні листка видно від 6 до 8 бічних паралельних жилок. Квіти крушини ламкої правильні, п'ятипелюсткові, двостатеві, дрібні, розташовані по 2 – 6 у вигляді пучків в пазухах листків. Квіти мають ззовні зеленуваті, а всередині білі пелюстки. Плоди крушини - сферичні кістянки, що спочатку мають червоний колір, а потім чорніють. Цвіте з травня до липня. Основними діючими речовинами крушини ламкої є похідні антрацену: глюкофрангуліни А і В, франгуліни А і В, емодинглюкозид, 8-глюкозид хризофанолу; антрони: емодин, франгуліни А і В, глюкофрангуліни А і В, хризофанол; в гідролізаті знайдено емодин, хризофанол, фісціон, алоеемодин, реїн; емодинантрон, хризофанолантрон, фісціонантрон, алоеемодинантрон, пектини — 3,99%; цукри — 3,19–5,6%; органічні кислоти — яблучна; етерні олії; сапоніни; алкалоїди; кумарини; дубильні речовини — 0,58–10%; Свіжа кора крушини містить 3-5% вільних і зв'язаних оксиметилантрахінонів, емодин, хризофанол та антраноли. Глікозид емодин, добутий з кори, входить до складу холаголу, який призначають при жовчнокам'яній хворобі, запаленнях та хронічному холециститі. У свіжозібраній корі крушини ламкої міститься первинний антраглікозид франгуларозид, який належить до антранолів. Франгуларозид володіє блювотною дією. На повітрі первинний глікозид протягом року перетворюється на вторинний глюкофранголін-біозид, а потім-на франгулін, який розщеплюється до франгулаемодину та рамнози. Також містяться флавоноїди, пектини, органічні кислоти, камеді. Також кора крушини ламкої містить ізоемодин, антраноли, смоли, крохмаль, дубильні речовини, ефірну олію, сапоніни, тритерпенові глікозиди. Ці ж речовини, але в менших кількостях, є в листі, бруньках і плодах крушини. У складі зборів крушина ламка є стимулятором травлення, що використовуються у комплексній терапії для лікування виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки. У медичній практиці

застосовують низку препаратів крушини ламкої у вигляді сухого і рідкого екстрактів, сиропу, таблеток Франгулан і Рамніл, а також як компонент проносних, шлункових і протигемороїдальних зборів, фіточай Шлунковий; порошок кори є складовою антацидних препаратів Вікалін та Вікаір. Препарати використовують при атонічних і хронічних запорах, спастичних колітах, геморої, тріщинах прямої кишки тощо. В акушерстві кору крушини застосовують лише в післяпологовий період. У народній медицині застосовують відвар кори для миття тіла при корості, а відвар плодів — для компресів при висипах на шкірі, фурункулах, гнійниках і струпах. Тривале застосування препаратів крушини ламкої призводить до звикання, тому необхідно періодично змінювати проносне. Передозування препаратів може спричинити відчуття дискомфорту, колікоподібний біль у животі, у вагітних – викидень. Жінкам, які годують грудьми, препарати крушини є протипоказані. Нами встановлено в корі крушини кількісний вміст антрацен похідних 7,63 %; флавоноїдів 0,05 %, поліфенолів 6,15% та танінів 2,38%. Таким чином, аналіз літературних джерел і проведені фітохімічні дослідження свідчать про перспективу розробки лікарських зборів ліполітичної і жовчогінної активності.

ВИЗНАЧЕННЯ АНТИ/ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЕФЕКТІВ АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ У ПОЄДНАННІ З ЛІЗОЦИМУ

ГІДРОХЛОРИДОМ НА ЕМБРІОНАЛЬНІ КЛІТИНИ ЛІНІЇ НЕК293

Маслій Ю.С.¹, Гарманчук Л.В.², Рубан О.А.¹, Беляєва А.В.², Довбинчук Т.В.²

¹ Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

² ННЦ "Інститут біології та медицини" Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Гумка жувальна лікувальна (ГЖЛ) є перспективною і зручною лікарською формою для профілактики та лікування стоматологічних захворювань, що безпосередньо пов'язано з місцем вивільнення діючих речовин і її позитивним впливом на тверді та м'які тканини ротової порожнини при жуванні. Відповідно, вибір раціональних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) є одним із важливих етапів створення нового стоматологічного лікарського засобу. З метою розробки пресованих ГЖЛ масою 1,0 г для застосування у стоматології як АФІ були обрані лізоциму гідрохлорид та аскорбінова кислота у концентрації 10 мг і 20 мг на 1 гумку, що чинять комплексну дію на тканини ротової порожнини: антимікробну, протизапальну, місцеву імуномодельную, антиоксидантну, протівірусну, підсилюють регенерацію та епітелізацію тканин, регулюють згортання крові та нормалізують проникність капілярів, стимулюють слиновиділення, *запобігають появі зубного нальоту*. Для визначення можливих токсикологічних /проліферативних ефектів у фармакологічному скринінгу використовують тестування на культивованих клітинах, зокрема ембріонального походження. Метою дослідження стало вивчення впливу аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду на ембріональні клітини нирки людини лінії НЕК293 (human embryonic kidney, catN85120602, Sigma-Aldrich). Дослідження проводили у порівнянні з контролем (клітини без додавання досліджуваних сполук), використовуючи широкий діапазон концентрацій АФІ – 0,625-40 мг/мл.

Для цього застосовували МТТ-колориметричний тест, який базується на активності мітохондріальних ферментів перетворювати сіль 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолію броміду (монотетразолієвусіль) жовтого кольору у кристалиформазану лілового забарвлення, за інтенсивністю якого і визначають цитотоксичність /проліферацію культивованих клітин. У відновленні МТТ в основному беруть участь мітохондріальна сукцинатдегідрогеназа та цитохром С. Отже, сполуки, які впливають на інтенсивність відновлення МТТ можуть виступати у якості модифікаторів мітохондріального дихання і, відповідно, застосовуватись для визначення життєздатних клітин.

Як показали результати, лізоциму гідрохлорид не проявляє токсичність у всьому досліджуваному діапазоні концентрацій – відносні значення життєздатності клітин у порівнянні з контролем знаходяться у межах 85,6-116,5 %. При використанні аскорбінової кислоти у концентрації від 0,625 до 10 мг/мл також не виявлено токсичного впливу та пригнічення проліферації–

відносні значення життєздатності клітин від контролю знаходяться у діапазоні 93,4-97,9 %. Але за концентрації аскорбінової кислоти 20 мг/мл та 40 мг/мл спостерігалось зниження кількості живих клітин до 47,9 і 42,6 %, відповідно. Зменшення кількості життєздатних клітин також відмічали у комбінації лізоциму гідрохлориду з аскорбіновою кислотою лише у концентрації 40 мг/мл, що обумовлено вірогідніше за все дією лише аскорбінової кислоти.

При цьому не можна стверджувати про пряму токсичність аскорбінової кислоти на досліджувані клітини –пригнічення проліферації більш високими концентраціями можна пояснити зсувом рН у кислую сторону (≈ 4), тобто, відбулось закислення середовища, що не дало змоги до нормального відновлення клітин (оскільки оптимальне значення рН культурального середовища повинно знаходитись в межах 7,2). Так, визначення життєздатності клітин підрахунком живих та мертвих клітин після забарвлення останніх трипановим синім складає біля 15 ± 4 %, в той час як у контролі даний показник становив 11 ± 2 %, що є статистично незначимим. Це підтверджено і дослідженнями інших науковців, якими встановлено, що концентрації аскорбінової кислоти 30 і 60 мг є занадто низькими, щоб негативно впливати на тверді тканини зубів, при цьому доведено позитивний ефект при кровоточивості ясен та значне зменшення утворення каменів і зубного нальоту після використання жувальної гумки з вітаміном С у цих концентраціях. Крім того, проведеними нами біофармацевтичними дослідженнями підтверджено незначний зсув рН (від 6,07 до 5,70) під час «жування» гумок впродовж 10 хв.

Отже, в даному експериментальному дослідженні встановлено, що лізоциму гідрохлоридне проявляє токсичних антипроліферативних ефектів, незначно стимулює проліферацію клітин, що позитивно впливатиме на клітиниротової порожнини при деструктивно-запальних захворюваннях пародонту та слизової оболонки. Пригнічення проліферації клітин НЕК293 при додаванні аскорбінової кислоти у концентраціях 20 та 40 мг/мл пов'язано не з цитотоксичним ефектом, а із закисленням середовища інкубації високим вмістом АФІ. Таким чином, тестування комбінації лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти як компонентів ГЖЛ на клітинах ембріонального походження лінії НЕК293 доводить ефективність цих сполук. Подальші дослідження будуть зосереджені на стабілізації рН культурального середовища та вивченні впливу АФІ на інші культивовані клітини (лімфоцити, ендотеліоцити, фібробласти) в оптимальних умовах культивування.

ВИЗНАЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК З ЕКСТРАКТОМ ЗЕЛЕНОГО ЧАЮ

Маслов О.Ю., Колісник Ю.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Чай є одним з найпопулярніших напоїв світі через його цілющі властивості. Це пов'язано в першу чергу з тим, що листя чаю містять катехіни, які мають високу антиоксидантну активність (АОА) і тому на сьогодні на фармацевтичному ринку присутня велика кількість дієтичних добавок з екстрактом листя зеленого чаю. Таким чином вивчення рівня АОА таких дієтичних добавок є актуальним.

Об'єктом дослідження були дієтичні добавки з екстрактом зеленого чаю - «Зелений чай», виробник «Фармаком», Україна; «GreenTeaExtract», виробник «NaturalSources», США; «Екстракт Зеленого Чаю», виробник «Еліт-Фарм», Україна.

Визначення антиоксидантної активності дієтичних добавок проводилось потенціометричним методом (РН-метр - Hanna 2550, з редокс-електродом EZDO PO50). Для дослідження використовувалась медіаторна система $K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6]$ з концентрацією 0,002 / 0,00002 моль/л з рН 7,2 (фосфатний буфер). Вимірювали початковий потенціал вихідного розчину, після його встановлення в електрохімічну комірку вносили аліквоту приготованого розчину дієтичної добавки та вимірювали кінцевий потенціал; знаходили різницю між початковим та кінцевим потенціалом.

Кількісну оцінку АОА виконували із застосуванням стандартного зразка (аскорбінова кислота), інтервал концентрацій 1,6 - 8 ммоль/л. Рівень АОА (ммоль/г) дієтичної добавки визначали за формулою:

$$АОА = \frac{V_A \cdot C_x \cdot K \cdot m_{\text{сер.т.}}}{m_n}$$

де: V_A - аліквота розчину зразка для аналізу, мл; C_x - значення АОА за градуовальною прямою, ммоль/л; K - коефіцієнт розведення; $m_{\text{сер.т.}}$ - маса середньої таблетки дієтичної добавки, г; m_n - маса наважки аналізованого зразка, г.

Встановлена АОА досліджуваних дієтичних добавок з екстрактом зеленого чаю складала: «Зелений чай» - $125,52 \pm 3,5$ ммоль/г, «Екстракт Зеленого Чаю» - $413,75 \pm 7,07$ ммоль/г, «GreenTeaExtract» - $1007,00 \pm 18,65$ ммоль/г.

ЗАЛЕЖНІСТЬ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19 ВІД ПОКАЗНИКІВ ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Матвійчук О.П., Гладченко О. М., Карабут Л.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Клінічний перебіг коронавірусної хвороби у інфікованих осіб, є дуже варіабельним: від відсутності будь-яких симптомів до вкрай тяжких вірусних пневмоній із розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності. До груп підвищеного ризику тяжкого перебігу хвороби відносяться особи з коморбідними станами (серцево-судинні захворювання, діабет, гіпертонія, респіраторні захворювання), літні люди, особи з імунодефіцитом (ВІЛ-інфекція, низький рівень CD4), вагітні жінки. Для лікарів, які займаються лікуванням хворих COVID 19 значний інтерес становить вивчення особливостей перебігу та прогноз розвитку захворювання у пацієнта залежно від його лабораторних показників.

На початкових етапах реплікації РНК з'являються перші симптоми - підвищення температури та кашель - кілька діб. Друга фаза пов'язана зі значним розмноженням вірусу (можливо, в різних органах) і супроводжується дуже високою температурою, генералізованою слабкістю та симптомами, характерними для пневмонії. Прогресування захворювання веде до фінальної фази — гострого респіраторного дистрес-синдрому та можливої смерті. Яким саме буде клінічний перебіг: що воно вище, то тяжчою є форма захворювання та його контагіозність. COVID-19 у конкретного пацієнта, залежить від факторів як із боку його організму (вік, наявність супутніх захворювань, особливості імунологічної реактивності тощо), так і пов'язаних із самим вірусом SARS-CoV-2 та шляхом його передачі.

Вірусне навантаження (ВН) відображає кількість вірусних часток у певному об'ємі біологічної рідини зараженого організму і є одним із критеріїв тяжкості перебігу вірусної інфекції. Своєю чергою, зниження ВН на тлі противірусної терапії є надійним критерієм її успішності. Показники ВН виступають як діагностичними та прогностичними маркерами, так і предикторами прогресування цих інфекційних захворювань і ризику виникнення їх серйозних ускладнень. В результаті досліджень, було встановлено, що показники ВН є високими на початку захворювання. У разі тяжкого перебігу відзначається важке ВН і триваліше виділення вірусу в навколишнє середовище. Крім того, високе ВН асоціюється зі значним підвищенням рівнів запальних цитокінів, ризиком прогресування захворювання й несприятливим прогнозом.

Таким чином показники вірусного навантаження можуть розглядатись як фактор ризику та предиктори тяжкого перебігу COVID-19.

ОЖИРЕНИЕ И НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ - ВЗАИМОСВЯЗАННЫЕ ПРОЦЕССЫ.

Меликова Н.В., Асметов В.Я.

Кафедра биохимии и лаборатория клинической биохимии,
кафедра фармакологии Азербайджанского Медицинского
Университета

Ожирение является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире насчитывается около 2 млрд. больных с ожирением, и эта цифра неуклонно растет, в связи с чем ожирение классифицировано, как эпидемия XXI века. По частоте ожирения в мире лидирует США, 60% населения которой имеет избыточную массу тела, а 30% соответствует критериям диагностики ожирения. Ожирение представляет серьезный риск для здоровья в целом и сопровождается развитием таких заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, рак толстой и прямой кишки, а у женщин, кроме того – рак эндометрия, шейки матки, яичников, грудных желез, которые зачастую приводят к фатальному исходу. Ожирение является основной причиной снижения подвижности и трудоспособности людей. Это обусловлено увеличением нагрузки на опорно-двигательный аппарат, поражением суставов позвоночника и нижних конечностей, варикозным расширением вен. Ожирение приводит к нарушению функции дыхания, потому что тяжелая грудная стенка ограничивает амплитуду дыхательных движений, а накопившийся жир в брюшной полости ограничивает подвижность диафрагмы, что вызывает самую частую жалобу тучных – одышку при умеренной физической нагрузке. Нередко причиной смерти тучного пациента становится синдром обструктивного апноэ во сне [15]. Ожирение – многофакторное хроническое заболевание, обусловленное физическими, биохимическими, метаболическими и поведенческими изменениями, в результате которых происходит повышенное отложение жира и, соответственно, увеличение веса. Учитывая вышеуказанное целью настоящего исследования является сравнительное изучение некоторых биохимических показателей у людей, страдающих от ожирения.

Обследованы 20 больных с диагностированным ожирением в возрасте от 25 до 70 лет (20 женщин). Для изучения компонентов углеводного, липидного обмена и свободнорадикального окисления у больных была исследована плазма крови. Забор крови проводился из локтевой вены после двенадцатичасового голодания. Изучали уровень

глюкозы, инсулина, С пептида, гликогемоглобина, холестерина, бХС, аХС, триглицеридов, малонового диальдегида и активности ферментов SOD, каталазы, GSH, GP и содержанию IL-8. Больные были направлены к нам в лабораторию с диагнозом метаболический синдром, ожирение. Контрольную группу составили 9 практически здоровых женщин, сопоставимых по возрастному составу с основной группой. Критерием для включения в эту группу служило отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения, острых воспалительных процессов и употребления алкоголя не только на момент взятия анализа, но и в течение десяти дней до обследования. Наличие окислительного стресса определяли по уровню продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности ферментов антиоксидантной системы и интерлейкина - 8. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ SPSS - 20.

У больных, страдающих от ожирения при исследовании плазмы крови было определено, высокий уровень глюкозы и инсулина. И так по сравнению с данными контрольной группы у больных, страдающих от общего ожирения концентрация глюкозы статистически достоверно увеличилась на 24,8% и инсулина на 22,2%. В то время концентрация гликогемоглобина на 18,4% и концентрация С - пептида на 20,5%. Это доказывает что, у людей, страдающих от ожирений в крови всегда содержание глюкозы, гликогемоглобина, с - пептида и инсулина выше нормы. Повышенные показатели углеводного обмена показывают, что у больного развилась инсулинорезистентность. В условиях ожирения и хронической ГИ не только нарушается углеводный обмен, но и происходит активный липолиз в жировых депо. Повышается концентрация свободных жирных кислот (СЖК) в крови.

При исследовании показателей липидного обмена было отмечено, что у больных с ожирением в плазме крови концентрация холестерина по сравнению с данными здоровых людей увеличивалась на 56,9% $p < 0,001$, концентрация триглицеридов на 121,4%, концентрация липопротеидов низкой плотности на 54,9%, концентрация липопротеидов высокой плотности на 18,3% $p < 0,001$.

Учитывая роль ожирения в активировании окислительных процессов в организме изучали содержание продуктов перекисного окисления липидов в частности малонового диальдегида и активности ферментов антиоксидантной системы. И так при определении содержания МДА в плазме крови у больных, страдающих от ожирений было отмечено, что концентрация МДА повысилась на 286,8%, активность фермента антиоксидантной системы супероксиддисмутазы на 44,7%, каталазы на 67,2%, в то время активность GSH статистически достоверно упала на 34,9%. Концентрация GP тоже увеличилась на 75,6% $p < 0,001$.

Впервые нами изученные содержания интерлейкина-8 при ожирение показало, что концентрация интерлейкина - 8 увеличился на 115,3% $p < 0,001$.

Таким образом, ожирение сопровождается значимым повышением уровня ИЛ-8 в плазме, также как и других провоспалительных маркеров, с инфильтрацией макрофагов в жировую ткань. По этой причине ожирение рассматривается как состояние хронического подострого воспаления.

Ожирение приводит к нарушению углеводного и липидного обмена, в результате развивается инсулинорезистентность.

При ожирении в организме нарушается равновесие про - и антиоксидантных систем, увеличивается содержание продуктов ПОЛ, в особенности МДА и снижается активность ферментов антиоксидантных систем.

При ожирении в организме увеличивается содержание провоспалительных цитокинов, в особенности интерлейкина-8.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ТАНІНІВ *ALLIUM SATIVUM* L., ВИРОЩЕНИХ В УМОВАХ ПРИКАРПАТТЯ

Мельник М.В., Нагірняк А.В.

Івано-Франківський національний медичний університет,
м.Івано-Франківськ, Україна

Відомий у всьому світі часник городній (*Allium sativum* L.) родини Цибулеві (*Alliaceae*) походить із Центральної та Середньої Азії. В усіх регіонах України успішно культивують районовані сорти часнику городнього для харчової промисловості, виробництва лікарських препаратів та функціональних харчових продуктів. Всі частини рослини мають характерний запах, але найароматнішими є цибулини. За запахом часник легко відрізнити від інших представників родини Цибулеві. На українському фармацевтичному ринку представлені монокомпонентні та комплексні вітчизняні та імпортовані препарати часнику різного хімічного складу та фармакологічної активності. Часник городній входить до складу лікарських засобів «Аллохол», «Олія часнику», «Ревайтл часникові перлини», «Голд Рей», «Екстракт часнику», «*Capsicum & Garlic with Parsley*» у вигляді олії, екстракту часникової олії, порошку та екстракту часнику.

Об'єктами дослідження було обрано часнику листя та цибулини сорту «Промінь». Кількісний вміст суми окиснюваних фенолів в об'єктах, які досліджували, визначали перманганатометричним та спектрофотометричним методом.

Вміст суми окиснюваних фенолів, визначений перманганатометричним методом, у часнику листі становить 6,76 %, у часнику цибулинах – 3,85 %. При використанні спектрофотометричного методу в перерахунку на галову кислоту вміст суми фенольних сполук у часнику листі становить 4,52 %, у часнику цибулинах – 2,08 %.

Отже, отримані результати свідчать про те, що вміст суми окиснюваних фенолів найбільший при використанні перманганатометричного методу. Це можна пояснити особливостями перманганатометричного методу. Порівняльний аналіз вмісту суми фенольних сполук у сировині часнику показав, що в листі накопичується більше фенольних сполук, ніж у цибулинах. Результати проведених досліджень дозволяють рекомендувати сировину, яку досліджували, як рослинні джерела фенольних сполук у складі лікарських субстанцій.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ТРАВИ БУРКУНУ БІЛОГО

Мельник М.В., Мацелик Д.В.

Івано-Франківський національний медичний університет,
м.Івано-Франківськ, Україна

Перспективним напрямком фармації є пошук рослинних джерел біологічно активних речовин для отримання фармакологічних субстанцій різної спрямованості дії. Особливий інтерес представляють види роду *Melilotus*, який належить до родини Бобові – *Fabaceae*, що здавна застосовують в народній медицині України. В Україні зростає близько 8 дикорослих видів буркуну, але найпоширенішими є тільки два: буркун білий (*Melilotusalbus*Med.) і буркун жовтий (*Melilotusofficinalis*L.).

У народній медицині види роду *Melilotus* вживали при кашлі, безсонні, клімактеричних розладах, запаленнях молочних залоз, мігрені, хворобах яєчників, гіпертонії, болях у шлунку, ревматизмі, туберкульозі легень, гіпертонії, набряках, мігрені, неврозі, метеоризмі, атеросклерозі, закрепі, істерії. Зовнішньо застосовувалося для компресів, примочок при фурункулах, абсцесах, набряках, у вигляді мазі – для розтирань при порізах, а також після простуди.

Проведений нами аналіз наукових першоджерел показав, що морфолого–анатомічну будову, хімічний склад *Melilotus albus*Med. вивчено недостатньо.

Для ідентифікації лікарської сировини проведено дослідження анатомічної будови трави буркуну білого.

Мета нашої роботи – дослідження анатомічної будови трави буркуну білого для виділення основних діагностичних ознак.

Об'єктами дослідження була трава буркуну білого, заготовлена у фазу цвітіння в 2020 році.

Для анатомічних досліджень використовували повітряно-суху та свіжозібрану і фіксовану у суміші гліцерин-етанол-вода (1:1:1) рослинну сировину. Дослідження проводили за загальновідомими методами з використанням мікроскопів ЛОМО Р-1 (Росія) та REICHERTL.4 (Австрія) (окуляр – $\times 7$, $\times 10$, $\times 15$, об'єктиви – $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$). Отримані дані фіксували за допомогою схематичних рисунків та фотографій, зроблених фотокамерою Canon A 720 IS.

При мікроскопічному аналізі листка буркуну білого з поверхні видно верхню та нижню епідерму листка. Клітини верхнього епідермісу нерівномірно потовщені, дещо звивистостінні або зигзагоподібні; нижнього – тонкі слабозвивистостінні. Продихи розміщені на нижньому епідермісі продиховий апарат (анізочитного типу). Вздовж жилок

епідермальні клітини дрібні, прозенхімні, в окремих місцях їх оболонки вервичкоподібно потовщені. Волоски двох типів: прості та залозисті. Прості волоски: одноклітинні досить великі з грубобородавчастою поверхнею, з широкою щілиною і жовтуватим вмістом. Одноклітинні тонкі зі слабо бородавчастою поверхнею поверхнею.

Залозисті волоски: з багатоклітинною голівкою на одноклітинній зігнутій ніжці;головчасті ниркоподібні з багатоклітинною голівкою з жовто-золотистим вмістом на одноклітинній прямій ніжці на епідермі віночка квіток. Жилки оточені кристалоносною обкладкою із призматичними кристалами кальцію оксалату.

Отже, практичним значенням дослідження стало використання встановлених основних анатомічних діагностичних ознак трави буркуну білого при розробці проекту методів контролю якості на лікарську рослинну сировину.

СИНТЕЗ ТА АНТИДІАБЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СОЛІ МЕТФОРМІНУ З ПОХІДНИМ КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Мерзлікін С. І.¹, Горбенко Н. І.², Мерзлікіна Л. І.²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського,
м. Харків, Україна

Основою сучасної схеми лікування проявів метаболічного синдрому (МС) та пов'язаного з ним цукрового діабету 2 типу є метформіну гідрохлорид. Даний лікарський засіб підвищує чутливість тканин до інсуліну та виявляє антигіперглікемічну дію. Проте, лактоацидоз є одним з найтяжчих ускладнень застосування метформіну та характеризується як невідкладний стан з високим показником летальності (30-90 %). Вирішити цю проблему можливо шляхом зниження побічних дій метформіну гідрохлориду за рахунок синтезу нових активних його солей, що виявляють більш низькі токсикологічні властивості та здатні знижувати інсулінорезистентність. Зважаючи на наведене вище, метою наших досліджень було синтез та встановлення фармакологічних властивостей солі метформіну з (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоною кислотою (діакамф). Дану речовину одержували при нагріванні спиртового розчину основи N,N-диметилбігуаніду у присутності еквімолярної кількості діакамфу. Після охолодження розчину та додавання до нього діетилового етеру одержували кристалічний осад. Практичний вихід до 70%.

¹H ЯМР (D₂O) δ 7.44 (м., 2 H, Ar); 7,06 (м., 2 H, Ar); 3,30 (тр., J = 10,0 Hz, 3-CH); 2,87 и 2,89 (с., 6 H, NMe₂); 2,60 (м., 1 H, CH); 1,87 (м., 1 H, CH); 1,33 (с., 1H, CH); 1,10 (с., 6 H, Me₂); 0,58 (с., 3 H, Me).

Дослідження антидіабетичних властивостей солі метформіну з діакамфом проводили на щурах лінії Вістар з відносною інсуліновою недостатністю на моделі стрептозотоцинового діабету. Встановлено, що одержана сіль в еквівалентних з метформіном дозах (75 мг/кг) у порівнянні з останнім проявляє у 1,2 рази більш виражену дію щодо здатності знижувати підвищений рівень глюкози крові. Дослідження впливу речовин на прояви МС проведено на статевозрілих щурах самцях з моделлю МС, індукованого хронічним введенням фруктози. Встановлено, що одержана сіль в еквімолярних з метформіном дозах (75 мг/кг) у порівнянні з ним має значно вищий коефіцієнт чутливості до інсуліну (41,73±2,07 та 32,91±3,94 відповідно) та у цілому у 1,3 рази переважає метформін за показником зниження інсулінорезистентності. При дослідженні гострої токсичності солі метформіну з діакамфом (щури, *per os*) встановлено, що LD₅₀ даної речовини становить 3000 мг/кг, тоді як LD₅₀ метформіну становить 1000 мг/кг маси тіла тварини.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО СКРАБА НА ПРИРОДНОЙ ОСНОВЕ ДЛЯ ПРОБЛЕМНОЙ КОЖИ

Мехралиева С.Дж.¹, Гашамли А.Э.², Мусаева С.Э.¹

Азербайджанский медицинский университет, кафедры
фармацевтическая технология и управления, г.Баку

«Medikusclinic» г.Баку, Азербайджан

Разработка и поиск новых лечебно-косметологических средств является одной из важнейших задач в производстве косметико-гигиенических средств, в парфюмерно-косметической отрасли промышленности. По Европейской Директиве 93/35 / ЕЕС (Европейская комиссия), «косметические продукты», определяются как любое вещество или препарат, предназначенные для контакта с различными внешними частями человеческого тела (эпидермис, волосяная система, ногти, губы и наружные половые органы) или с зубами. Несмотря на то, что арсенал косметической промышленности растет с невероятной быстротой, создание новых составов и технологий приготовления совершенных косметических средств, способных предотвратить истощение репаративных ресурсов самого большого органа - кожи, остается приоритетным направлением этой области.

Здоровье кожи - важный аспект эстетики. Дерматологи и ученые пытаются разработать новые методы и материалы для достижения этой цели. Сегодня косметика для лица необходима каждому для поддержания надлежащего здоровья кожи. Использование подходящей косметики, соответствующей типу кожи лица, приводит к обретению здорового вида и цвета кожи.

Многие современные лекарственные средства синтезированы на основе химических соединений растительного происхождения. Многолетний опыт использования лекарственных растений в народной медицине, химическое разнообразие их составляющих, доступность и главное натуральность делают растительные компоненты приоритетной составляющей современного производства и фармакотерапевтических приемов.

Скрабы для лица один из наиболее распространенных форм косметической продукции, применяемые для очищения дермы, сужения пор и устранения ороговевших клеток, что является отличной профилактикой жирного блеска и появления черных точек, а также предупреждения дерматитов. Скраб - это очищающее средство с отшелушивающим эффектом. Консистенция средства определяется в основном вязкой основой с увлажняющим воздействием и отшелушиванием твердых частиц. Важным свойством скраба является ее

способность активизировать обменные процессы эпидермиса; стимулировать микроциркуляцию крови, что приводит в свою очередь к увлажнению и питанию тканей; приобретению красивого здорового цвета лица. Составы скрабов нацелены на очищение кожи и насыщение ее кислородом. В настоящее время в косметологии активно применяются косметические средства, позволяющие механически удалять, отшелушивать верхний ороговевший слой кожи, так называемые скрабы, различающиеся по степени абразивности, используемому материалу, способные осуществлять активное ускорения процесса ее обновления, которые одновременно нормализуют обмен веществ в клетках кожи, восстанавливают ее тургор и способствуют получению выраженного эстетического результата.

Целью работы явилась разработка состава и технологии приготовления лечебно-косметологического скраба. Нами был предложен следующий состав скраба: каолин - 30,0; монтмориллонитовая глина - 6,0; тальк - 5,0; глицерин - 5,0; жидкий парафин - 2,0; стеариновая кислота - 1,0; мочевины - 1,0; морская соль - 0,1; пропиленгликоль - 3,0; густой экстракт алоэ - 0,3; густой экстракт малины - 0,2; густой экстракт календулы - 0,4; масло кунжута - 5,0; молотая сухая апельсиновая цедра - 10,0; эфирное масло бергамота - 0,3; очищенная вода - остальное.

Предлагаемый состав скраба для проблемной кожи позволяет тщательно и глубоко очищать и сужать поры; питать кожу, так как в натуральных ингредиентах состава содержится достаточное количество аминокислот, микроэлементов и витаминов, которые способствуют повышению тонуса и упругости кожи лица; насыщают ткани кислородом, что приводит к активизации обменных процессов на клеточном уровне и улучшает состояние даже проблемной кожи.

Скраб готовили следующим образом: в ступку загружают последовательно согласно рецептуре каолин, монтмориллонитовую глину, тальк и сухую цедру апельсина или лимона, все хорошо перемешивают и добавляют при интенсивном перемешивании мочевины и морскую соль. Полученную массу диспергируют в течение 45 мин в ступке. В отдельной посуде растворяют растительные экстракты горячей водой (70-80°C), добавляют в массу и тщательно перемешивают, затем в полученную жидкую массу последовательно добавляют глицерин, жидкий парафин, пропиленгликоль, не прекращая перемешивание. Одновременно нагревают на водяной бане стеариновую кислоту с кунжутным маслом, затем горячую смесь добавляют в общую массу и вместе все перемешивают. В конце добавляют отдушку - эфирное масло лимона или бергамота. Полученная смесь имеет густую консистенцию, она приятного лимонного или бергамотового оттенка, желто-серо-зеленоватого цвета, ее

остужают до комнатной температуры и расфасовывают в тубусы с притертой крышкой.

Испытание заявляемого очищающего скраба проводили с применением трех различных, по частям входящих ингредиентов, составов на 14 добровольцах в возрасте 24-45 лет, рандомизированных на 3 группы поровну. Средством пользовались 2 раза в неделю в течение месяца. У исследуемых добровольцев преобладал комбинированный тип кожи лица, нарушение структуры рогового слоя кожи, шелушение кожи (степень отшелушивания при применении двух первых составов составил 65%, а при применении третьего состава 45-50%). В результате проведенных исследований были получены следующие результаты: средство не токсично, не оказывает раздражающего и аллергизирующего действия на кожу лица и организм человека, обладает очищающим, противовоспалительным действием, улучшает тургор и микроциркуляцию кожи. Визуальный осмотр проводили перед употреблением очищающего скраба и на 10-й, 20-й и 30-й день после его применения. При осмотре оценивали состояние кожи: ее тип, тургор, наличие шелушений; выясняли анамнез, проводили бактериоскопию соскобов с поверхности и устанавливали рН-метром среду кожного покрова. Исследования, проведенные на коже людей, показали, что очищающий скраб обладает одновременным эффектом отшелушивания наружных поверхностных слоев кожи и увлажнения (гидратации).

И так, предложена технология приготовления и состав лечебно-профилактического скраба на природной основе. Доказано, что разработанные нами состав и рациональная технология приготовления лечебно-косметологического средства оказывает положительное воздействие на проблемную кожу и усиливает ее репаративные способности.

5-[(Z)-(4-НІТРОБЕНЗИЛІДЕН)]-2-(ТІАЗОЛ-2-ІЛІМІНО)-4 ТІАЗОЛІДИНОН — ПЕРСПЕКТИВНИЙ АНТИКОНВУЛЬСАНТ

Міщенко М.В., Штриголь С.Ю.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Проблема лікування епілепсії є однією з найактуальніших у сучасній неврології та психофармакології. Поширеність епілепсії сягає 1 %, що у загальній популяції становить понад 70 мільйонів хворих у світі. Не припиняється пошук нових протисудомних препаратів, оскільки близько 1/3 хворих не досягають контролю судомних нападів. Похідні тіазолідинону є перспективними для створення сполук з нейротропними властивостями, у т. ч. з антиконвульсантними.

Під керівництвом професора Р.Б. Лесика у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького синтезовано нові оригінальні похідні тіазолідинону. У результаті скринінгу на базових моделях пентилентетразолових судом та максимального електрошоку визначено сполуку лідер – 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4 тіазолідинон. Досліджувана сполука за ефективністю не поступалася класичним антиконвульсантамвальпроату натрію та карбамазепіну. Ефективність сполуки на цих моделях свідчить про стимулювальний вплив на ГАМК-ергічні гальмівні процеси та блокаду Na^+ -каналів. Гостру токсичність вивчено за експрес-методом Т. В. Пастушенко. Досліджувана сполуканалежить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини, оскільки $\text{LD}_{50} > 5000$ мг/кг. Для вивчення нейротрансмітерних механізмів дії 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4 тіазолідинону досліджено спектр його протисудомної дії. Сполука виявила високу ефективність на моделях пікротоксिनних та кофеїнових судом. Це свідчить про активну протидію блокаді хлорного каналу ГАМК_A-комплексу пікротоксином та посилення аденозинергічних механізмів з інтенсифікацією гальмівних процесів у ЦНС. У поглибленому дослідженні психотропних властивостей 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4 тіазолідинону доведено відсутність впливу на поведінкові та емоційні реакції, м'язовий тонус і координацію рухів. Встановлено виразний актопротекторний ефект сполуки, за яким вона не поступається психостимулятору кофеїну.

Таким чином, результати досліджень обґрунтовують доцільність подальшого вивчення 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4 тіазолідинону як перспективного антиконвульсанта.

ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ПОЛИПРАГМАЗИИ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ

Насырова С.З.¹, Мусаева Д.М.²

Бухарский Государственный медицинский институт, г. Бухара,
Узбекистан¹

Одним из крупных периферических отделов иммунной системы является кишечнораассоциированная лимфоидная ткань. Иммунные структуры тонкого кишечника выполняют барьерно-защитную функцию и поддерживает гомеостаз всего организма. Около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма локализуются в слизистой оболочке кишки. Она находится в тесном контакте с потоком микробного материала, и служит первым барьером на его пути. Полипрагмазия противовоспалительными средствами является глобальной проблемой во всем мире. На сегодняшний день изучение влияния лекарственных средств на лимфоидное строение тонкого кишечника является актуальным.

Целью нашего исследования является изучение полипрагмазии противовоспалительными лекарственными средствами на структурно-клеточного строения лимфоидной ткани тонкого кишечника белых крыс.

В работе использовали половозрелых белых беспородных крыс массой 200-250 г. 4-5 месячного возраста. Эксперимент произведен на 40 животных, содержащихся на общем режиме вивария. Животным в течение 10 дней энтерально через зонд в желудок вводились противовоспалительные лекарственные средства, из расчета плаквенил 6,5 мг/кг, парацетамол 15 мг/кг, аспирин 5 мг/кг, дексаметазон 0,1 мг/кг. Все лабораторные животные были разделены на 4 группы: 1-группа – контрольные животные (10 крыс) получающие дистиллированную воду через зонд, 2-группа (10 крыс) – лабораторные животные, которые получали 2 вида противовоспалительных лекарственных средств (плаквенил, дексаметазон); 3-группа (10 крыс) – лабораторные животные, которые получали 3 вида противовоспалительных лекарственных средств (плаквенил, дексаметазон, парацетамол); 4-группа (10 крыс) – лабораторные животные, которые получали 4 вида противовоспалительных средств (плаквенил, дексаметазон, парацетамол, аспирин). Материал забирали на 11 сутки, после 10 дневного введения лекарств.

В средней части тонкой кишки количество одиночных лимфатических узелков на 1 см² площади колеблется в среднем – 16,22±0,63. В дистальном отделе тонкой кишки количество одиночных

лимфатических узелков увеличивается в среднем $20,42 \pm 1,74$. Одиночные лимфатические узелки во второй группе животных среднего отдела брыжеечной части тонкой кишки находится в среднем $12,03 \pm 0,79$. В дистальной части брыжеечного отдела тонкой кишки количество лимфатических узелков на 1 см^2 площади уменьшается в среднем – $15,03 \pm 0,55$, в третьей группе животных в среднем отделе брыжеечной части тонкой кишки одиночные лимфатические узелки в среднем $11,52 \pm 0,63$, а в дистальной части брыжеечного отдела тонкой кишки количество лимфатических узелков на 1 см^2 площади в среднем – $13,63 \pm 0,21$, в четвёртой группе животных в среднем отделе тонкой кишки одиночные лимфатические узелки $8,22 \pm 0,42$, а в дистальной части на 1 мм^2 площади в среднем – $9,08 \pm 0,32$. В контрольной группе в составе лимфоидной бляшки обнаружили 35-38 лимфоидных узелка. Количество лимфоидных узелков в бляшке во второй группе животных подвздошной части тонкой кишки находится в среднем $28,33 \pm 0,29$. В экспериментальной третьей группе белых крыс в лимфоидной бляшке лимфатические узелки в среднем $25,52 \pm 0,32$, в четвёртой группе количество лимфатических узелков в пейеровой бляшке составило $20,01 \pm 0,42$.

Воздействие полипрагмазии а именно при использовании большого количества противовоспалительных препаратов отражается на кишечно-ассоциированной лимфоидной ткани. В стенке тощей кишки сопровождалось снижением плотности одиночных лимфоидных узелков на 1 см^2 и числа лимфоидных узелков в лимфоидной бляшке в зависимости от использования количеств лекарственных средств.

ВИВЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ *S. AUREUS* ДО ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ НАНОЧАСТОК ЗОЛОТА

Ніконов А.Ю.¹, Воронкіна І.А.², Смірнова О.Л.³, Мусієнко В.Г.⁴

Житомирський А.О.⁵

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти, м.Харків, Україна

² Державна установа «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечнікова Національної академії медичних наук України»

³ Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»

⁴ Харківська медична академія післядипломної освіти, м.Харків, Україна

⁵ Харківська медична академія післядипломної освіти, м.Харків, Україна

Порожнина рота людини є дуже сприятливим середовищем для росту та життя мікроорганізмів, адже постійна вологість, оптимальні значення температури та рН створюють умови для їх колонізації та розмноження. Представниками нормального мікробіоценозу ротової порожнини, що підтримують її гомеостаз, є стрептококи, лактобацили, сапрофітні нейсерії, коринебактерії тощо. З факультативних мікроорганізмів виявляють гемофільні бактерії, дріжджоподібні гриби, стафілококи, ентеробактерії. Проте відзначається мінливість мікрофлори з віком. Якісні та кількісні зміни мікрофлори можуть відбуватися під впливом різних ендогенних і екзогенних факторів, які сприяють формуванню дисбіозу. Дисбіотичний стан порожнини рота, в свою чергу, призводить до загострення або хронічного перебігу стоматиту, виразкового гінгівіту, пародонтиту та інших стоматологічних захворювань. Лікування за загальноприйнятими протоколами без вивчення складу мікрофлори та її чутливості до препаратів призводить до мутацій мікроорганізмів та виникнення стійкості до антибіотиків.

Аналізуючи ці фактори ми звернули увагу на препарати на основі наночастинок, зокрема, золота. Ефективність золота обумовлена широким спектром його антимікробної дії, низькою токсичністю, гарною переносністю та відсутністю виникнення стійкості до більшості патогенних мікроорганізмів.

Мета дослідження - вивчення чутливості *S.aureus* до водної суспензії на основі наночастинок золота.

Об'єктом дослідження були золотаві стафілококи, виділені з носа та ротової порожнини пацієнтів, які проходили плановий медичний огляд (n=59).

Матеріали і методи. Водну суспензію на основі наночастинок золота одержано на кафедрі технічної електрохімії Національного технічного

університету «Харківський політехнічний інститут» хімічним методом. В експерименті використовували суспензії із різним розміром часток золота: 5-8 мкм (суспензія №1), 18 мкм (суспензія №2) та 70-80 мкм (суспензія №3).

Визначення чутливості проводили методом «колодязів» (використовували інокульом мікроорганізмів 0,5 McFarland). Після інкубації чашок Петрі з посівом бактеріальних суспензій протягом 24 годин при температурі 37⁰С оцінювали наявність чи відсутність росту мікроорганізмів навколо лунки з речовиною, що досліджується.

Під час експериментального дослідження виявлено, що всі зразки водної суспензії на основі наночасток золота проявляють антимікробну дію до *S.aureus*.

Висновки. Відсутність росту мікроорганізмів навколо лунки спостерігалась щодо всіх суспензій. Найбільш ефективною була суспензія №1 (найбільша зона відсутності росту) з розміром наночасток 5-8 мкм.

Отримані результати підтверджують, що активність препаратів істотно змінюється при зменшенні часточок золота – чим менше часточка, тим більша антимікробна дія препарату.

РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРВИННОГО МІКРОБІОЛОГІЧНОГО СКРИНІНГУ МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИХ КВЕРЦЕТИНУ НАВКОЛОПЛІДНИКУ АБРИКОСУ ЗВИЧАЙНОГО

Осолодченко Т.П., Андреева І.Д., Завада Н.П.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Кверцетин є одним з найбільш відомих флавоноїдів, які широко поширені в рослинному світі. Він має багато позитивних властивостей, частина з яких підтверджена серйозними клінічними дослідженнями. Проте можливість використання протимікробних властивостей кверцетину та його похідних не визначено. Метою роботи стало провести первинний мікробіологічний скринінг модифікованих похідних кверцетину, який було вилучено з навколопліднику *Prúnus armeníasa*.

Досліджено 35 екстрактів кверцетину, вилученого з навколопліднику абрикосу звичайного (*Prúnus armeníasa*) за допомогою 96,0 % етанолу, та його модифікованих різновидів. Визначення вмісту екстрактивних речовин проведено спектрофотометричним методом. Усі модифікації кверцетину були отримані за допомогою біохімічних методів та охарактеризовані на кафедрі хімії природних сполук та нутриціології НФАУ МОЗ України. Природний кверцетин було модифіковано за допомогою формалювання, сукцилювання та додавання амінокислот лізину та аргініну. Досліджено 3 зразки природного кверцетину навколопліднику абрикосу звичайного, по 6 зразків формальованих та сукцильованих модифікацій кверцетину та по 10 зразків кверцетину, додатково модифікованого амінокислотами лізином та аргініном. Серед похідних кверцетину, додатково модифікованих амінокислотами, було 12 зразків формальованого кверцетину (по 6 зразків з кожною амінокислотою) та по 8 зразків його сукцильованих різновидів (по 4 зразки з кожною амінокислотою). Бактеріологічні дослідження проведено дифузійним методом «колодязів» з визначенням діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів на середовищі Мюлера-Хінтона за допомогою стандартного набору тест-культур (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC6633, *P. vulgaris* ATCC 4636, *C. albicans* ATCC 885-653). Чутливість грибів визначали на середовищі Сабуро. При оцінці антибактеріальної активності досліджуваних рослинних екстрактів та їх модифікацій застосовували такі критерії: відсутність росту або наявність зони затримки росту до 10 мм розцінювалися як відсутність чутливості, 10–15 мм – як низька, 15–25 мм – як помірна і перевищення 25 мм – як висока чутливість мікроорганізму до випробувальної речовини. Дослідження проведені у трьох повторях.

Первинний мікробіологічний скринінг 1,0 % природного кверцетину навколоплідника абрикосу звичайного виявив помірну чутливість до нього референтних штамів *S.aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E.coli* ATCC 25922 та *C. albicans* ATCC 653/885 (діаметри зон затримки росту у діапазоні від $(15,7\pm 0,5)$ мм до $(17,7\pm 0,5)$ мм) і малу чутливість *P.vulgaris* ATCC 4636 і *P.aeruginosa* ATCC 27853 (діаметри зон затримки росту відповідно $(13,3\pm 0,5)$ мм і $(14,3\pm 0,5)$ мм). Протимікробна дія 2,0% та 5,0 % природного кверцетину стосовно усіх досліджених тест-штамів мікроорганізмів була помірною (діаметри зон затримки росту у діапазоні від $(16,7\pm 0,5)$ мм до $(21,7\pm 0,5)$ мм). Майже усі формальзовані та сукцильовані похідні кверцетину навколоплідника абрикосу звичайного також проявляли помірний протимікробний ефект (діаметри зон затримки росту у діапазоні від $(15,7\pm 0,5)$ мм до $(24,3\pm 0,5)$ мм). Лише *P. vulgaris* ATCC 4636 виявив малу чутливість щодо 1,0 % кверцетину, модифікованого 2,0 % формальдегідом. Додаткова модифікація формальзованих та сукцильованих зразків кверцетину амінокислотами лізином та аргініном значно не впливала на чутливість тест-штамів грамнегативних мікроорганізмів та *C. albicans* ATCC 653/885, яка залишалася помірною з діапазоном зон затримки росту від $(21,3\pm 0,5)$ мм до $(24,7\pm 0,5)$ мм. Проте референт-штами грампозитивних мікроорганізмів виявилися більш чутливими до такої модифікації. 40,0 % зразків, модифікованих амінокислотами, були високо активними щодо тест-штаму *S. aureus* ATCC 25923 (по 4 зразки, модифіковані лізином та аргініном). *S.aureus* ATCC 25923 проявив високу активність щодо 62,5 % сукцильованих та стосовно 25,0 % формальзованих похідних кверцетину, додатково модифікованих амінокислотами. 90,0 % зразків модифікованого кверцетину виявили високу активність стосовно тест-штаму *B.subtilis* ATCC 6633, зокрема 75,0 % формальзованих похідних та усі 100,0 % - сукцильованих модифікацій кверцетину з амінокислотами. Концентрація розчинів амінокислот, яка було застосована для модифікації, вирогідно не впливала на ступінь протимікробної активності досліджених зразків модифікованого кверцетину, вилученого з навколопліднику абрикосу звичайного. Діаметри зон затримки росту знаходились у діапазоні від $(25,3\pm 0,5)$ мм до $(28,0\pm 0,0)$ мм.

Отже, за результатами первинного мікробіологічного скринінгу кверцетину навколопліднику абрикосу звичайного (*Prúnus armeníasa*) та його модифікованих різновидів встановлено високу протимікробну активність зразків, додатково модифікованих амінокислотами, стосовно грампозитивних мікроорганізмів – *S. aureus* ATCC 25923 (40,0 %) та *B. subtilis* ATCC 6633 (90,0 %), причому сукцильовані різновиди виявилися активнішими за формальзовані.

ПЕРВИННИЙ МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ ЛИШАЙНИКОВИХ РЕЧОВИН *SETRALIA ISLANDICA*

Осолодченко Т.П., Андреева І.Д., Рябова І.С.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Лишайники здавна знаходять різноманітне практичне застосування, а лишайникові речовини представляють інтерес як природні антибіотики. Лишайникові речовини – група органічних сполук, які є специфічними для лишайників і належать до різних класів. Вони здатні виконувати різні функції, а саме захист від ураження слані бактеріями, резервну, алелопатичну, транспортну та ін. Наявність у рослинних екстрактах комплексу діючих речовин з різноманітними проявами фармакологічної активності сприяє ефективному лікуванню захворювань і майже не дає побічної дії на організм. Лишайниковим кислотам притаманна протизапальна, антибіотична, пом'якшувальна і відхаркувальна дії та здатність до захисту слизової оболонки дихальних шляхів від дії різних хімічних чинників.

Мета роботи – провести первинний мікробіологічний скринінг екстрактів лишайникових речовин, отриманих з слані *Cetraria islandica*.

Досліджено 7 зразків екстрактів лишайникових речовин, отриманих з слані *Cetraria islandica*. Рослинну сировину піддавали семиразовій екстракції етанолом різних концентрацій, водою та хлористим метиленом. Співвідношення екстрагенту та екстрактивних речовин складало екстрагент/лишайникові кислоти 5:1, екстрагент/уснінова кислота 2:1. Сухий залишок в зразках коливався від 3,59 % до 7,80 %. Визначення вмісту екстрактивних речовин у витяжках проведено спектрофотометричним методом.

Для первинного скринінгового дослідження використані еталонні тест-культури грампозитивних і грамнегативних бактерій, які належать до різних таксономічних груп: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. vulgaris* ATCC 4636. Протигрибкову дію речовин досліджено на референтному штамі *C. albicans* ATCC 885-653.

Антимікробну активність препаратів визначали дифузійним методом «колодязів» з вимірюванням діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів. Мікробне навантаження становило 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалося за стандартом McFarland. У роботу брали 18-24-х годинну культуру мікроорганізмів. Для бактерій використовували агар Мюлера-Хінтона. Для *C. albicans* використовували агар Сабуро. При оцінці антибактеріальної активності досліджуваних рослинних екстрактів та їх модифікацій застосовували такі критерії: відсутність росту або наявність зони затримки росту до 10 мм розцінювалися як відсутність чутливості, 10–15 мм – як низька, 15–25 мм – як помірна і перевищення 25 мм – як висока

чутливість мікроорганізму до випробувальної речовини. Дослідження проведені у трьох повторах.

При постановці дослідів додатково проводили контролі росту культури в середовищі без досліджуваних речовин, у розчиннику; контролі чистоти суспензії мікроорганізму (шляхом висіву на неселективні середовища) та стерильності середовища. В якості контролю для рослинних екстрактів використовували середовище без додавання рослинних екстрактів.

Статистична обробка результатів експериментальних досліджень проведена з використанням загальноприйнятих методів параметричної статистики.

Встановлено, що екстракти лишайникових речовин, отриманих з *Cetraria islandica*, загалом проявляли помірну протимікробну активність стосовно досліджених референтних штамів мікроорганізмів. Спостережено наростання протимікробного ефекту після другої екстракції, та поступове подальше його зниження до вихідних величин і навіть нижче. Найкращу протимікробну активність екстракти лишайникових речовин продемонстрували після другої екстракції, причому стосовно *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922 та *P. aeruginosa* ATCC 27853 усі екстракти лишайникових речовин, незалежно від виду та концентрації екстрагенту, проявили високу протимікробну дію. Діаметри зон затримки росту *B. subtilis* ATCC 6633 під впливом екстрактів лишайникових речовин після другої екстракції знаходився у діапазоні від $(25,7 \pm 0,5)$ мм до $(29,0 \pm 0,8)$ мм, *E. coli* ATCC 25922 – від $(26,0 \pm 0,8)$ мм до $(27,3 \pm 0,5)$ мм, *P. aeruginosa* ATCC 27853 – від $(32,0 \pm 0,8)$ мм до $(35,0 \pm 0,8)$ мм. Звертає на себе увагу, що максимальну протимікробну активність усі екстракти лишайникових речовин другої екстракції виявили саме щодо *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Отже, за результатами первинного мікробіологічного скринінгу 7-ми зразків екстрактів лишайникових речовин, отриманих з слані *Cetraria islandica*, які було піддано семиразовій екстракції, встановлено їх переважно помірний протимікробний ефект стосовно стандартного набору тест-штамів мікроорганізмів. Найактивнішими виявились екстракти лишайникових речовин після другої екстракції, екстраговані за допомогою усіх застосованих екстрагентів.

Результати проведених досліджень свідчать про перспективність подальших досліджень екстрактів *Cetraria islandica* другої екстракції та пошуку модифікацій лишайникових речовин та їх синтетичних аналогів з метою створення на їх основі нових протимікробних засобів.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЕГІНТЕРФЕРОНОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИДУ ІНТЕРФЕРОНУ У ОДЕСЬКОМУ РЕГІОНІ

Остапчук К.В.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Пошук нових прогностичних факторів ефективності лікування хронічного гепатиту С (ХГС) є актуальним напрямком сучасної науки. Вважається більш ефективною комбінація пегільованого (ПЕГ)-інтерферону альфа-2а з рибавірином ніж ПЕГ-інтерферону альфа-2b та рибавірином. Однак ці данні варіюють у представників різних етнічних груп.

Тому метою даної роботи є аналіз ефективності лікування хворих на ХГС за схемами ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин та ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин у мешканців Одеського регіону.

Обстежено 29 хворих на ХГС (1b генотип вірусу) які проходили лікування у Одеській клінічній міській інфекційній лікарні. Усі обстежені – мешканці Одеського регіону. Проведено ретроспективний аналіз медичних карт хворих. Хворі на ХГС поділені на дві групи залежно від схеми фармакотерапії. Перша група (n=21) – отримували фармакотерапію за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2а (підшкірно в область передньої черевної стінки і стегон по 180 мкг на тиждень) + рибавірин (перорально по 1000 мг на добу). Друга група (n=8) отримували фармакотерапію за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2b (підшкірно в область передньої черевної стінки і стегон по 1,5 мкг/кг на тиждень) + рибавірин (перорально по 1000 мг на добу). Ефективність лікування аналізовано за вірусологічною відповіддю.

Встановлено, що у хворих I групи, які отримували терапію за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин, достовірно частіше відмічається швидка та рання вірусологічна відповіді ніж у пацієнтів II групи, які отримували терапію ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин (66,68 проти 25,00 %, $p=0,044$). Також в II групі хворих спостерігається більший відсоток хворих, у яких була відсутня ефективність фармакотерапії, ніж у хворих I групи (25,00 проти 9,52 %, $p > 0,05$).

Таким чином, у пацієнтів, які отримували лікування за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин спостерігається більш швидка вірусологічна відповідь, та менший відсоток хворих, які не відповідали на лікування за цією схемою, ніж у хворих, які проходили лікування за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин. Отже у мешканців Одеського регіону хворих на ХГС фармакотерапія за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин виявляється більш ефективною, ніж комбінація ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин.

ОСОБЕННОСТИ ГЕНА CYP2C19 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ В БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Очилов А.К.¹, Мусаева Д.М.²

Бухарский государственный медицинский институт
имени Абу Али ибн Сино, г.Бухара, Узбекистан

Гены по прежнему остаются определяющим фактором того, что фармакодинамика и фармакокинетика каждого лекарственного средства диктуется полиморфизмом конкретных генов. Так как метаболизм ингибиторов протонной помпы происходит главным образом в печени при участии CYP2C19, то полиморфизм генов системы цитохрома CYP2C19 является определяющим фактором того, что скорость наступления, длительность антисекреторного эффекта ингибиторов протонной помпы и проявления побочных эффектов у пациентов существенно различаются. Так, оказалось, что мутация в позиции 681 гена CYP2C19 определяется у 17 % африканцев и у 30 % китайцев. Было отмечено, что демографическое распределение полиморфизма гена CYP2C19 не одинаково в различных этнических группах. Полиморфизм гена CYP2C19 среди европейцев составляет всего 2 - 5 % [51], среди выходцев из Азии значительно выше и колеблется в широких пределах от 12% у корейцев [50] до 70 % у уроженцев острова Вануату в юго-западной части Тихого океана [26]. Среди тайцев и бирманцев частота лиц с генотипом G/G по CYP2C19 составляет 9,2 и 11,0 % соответственно.

Таким образом, ген CYP2C19 является основным фактором, обеспечивающим метаболизм ингибиторов протонной помпы. Однако, исследования, посвященные изучению влияния аллельных вариантов гена CYP2C19, генотипа больного на эффективность лечения хронического гастрита у пациентов, проживающих в Бухарской области отсутствуют, что явилось основанием для проведения настоящего исследования

Для решения поставленных задач проведено комплексное обследование 100 больных с хроническим гастритом, находившихся на стационарном лечении и наблюдении в Бухарской областной МПКБ. Контрольную группу составили 96 здоровых людей, не имевших в анамнезе патологии со стороны пищеварительного тракта, проживающие в Бухарской области, соответствовавшие по полу и возрасту обследованной группе пациентов с хроническим гастритом. Возраст больных с хроническим гастритом колебался от 18 до 67 лет. При этом следует заметить, что среди больных с хроническим гастритом преобладали женщины.

Начальным этапом нашей работы был подбор и оптимизация работы системы олигопраймеров для детекции полиморфизма rs4244285 гена

CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A. Нуклеотидные последовательности детекции полиморфизма rs4244285 гена CYP2C19 подбирали с использованием программы «Oligo v.6.31» (Molecular Biology Insights Inc., США) и синтезированы в ООО «Синтол» и НПФ «Литех» (г. Москва).

Остальные компоненты были приобретены у ведущих мировых производителей – «Serva» (Германия), «Sigma» (США), "Хеликон" НПФ «Литех», Сибэнзим (Россия) и т.д.

Адаптация систем праймеров для стандартного ПЦР анализа проведена при помощи ПЦР-анализаторов «AppliedBiosystems 2720» (США) и Rotor-Gene 6000 (Corbett Австралия). Для амплификации использовали реакционную смесь объемом 25 мкл, которая содержала 2.5 мкл 1 ОхТаq-буфера (67 мМтрис-НСl (рН 8.8), 16.6 мМ (NH₄)₂S₀₄>, 2.5мМ MgCl₂, 0.01% Tween-20), 0.1 мкг геномной ДНК, смесь dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP по 200 мкМ каждого), 1 ед. ДНК-полимеразы *Termusaquaticus* (производства фирмы «Силекс», г. Москва) и 5-10 пМ локуспецифичных олигонуклеотидных праймеров. Температурно-временные параметры изменяли в зависимости от пар олигопраймеров.

В исследуемых группах был определен генотип больных по гену CYP2C19 с хроническим гастритом, проживающих в Бухарской области. Оказалась, что среди пациентов, генотип G\G имеется у 70% больных, генотип G\A определился у 28% пациентов, а генотип A\A выявили у 2% больных.

Оказалось, что у пациентов с генотипом G/G определяется быстрый метаболизм ингибиторов протонной помпы, а у пациентов с генотипом G/A замедленный метаболизм лекарств, что имеет огромное значение для эффективного и безопасного применения лекарств этой группы. Этот факт напрямую указывает на то, что ингибиторы протонной помпы должны применяться с учетом генетических особенностей.

Ингибиторы протонового насоса являясь препаратами первого ряда при лечении хронического гастрита при неправильной дозировке могут оказаться малоэффективными, либо могут вызвать ряд побочных эффектов, что является не безопасным для больного организма.

Таким образом, генетическая принадлежность организма имеет огромное влияние на эффективность и безопасность применяемой фармакотерапии. Нами определена генотипическая принадлежность пациентов с хроническим гастритом, проживающих в Бухарской области и рекомендовано тактика лечения при применении ингибиторов протонной помпы.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MDR-1 НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ

Очилова Г.С.¹, Мусаева Д.М.²

Бухарский государственный медицинский институт
имени Абу Али ибн Сино г.Бухара, Узбекистан

Выявлено, что ген MDR-1, является одним из основных генов, влияющих на эффективность фармакотерапии. Ген MDR-1 (multidrug-resistance gene) кодирует Р-гликопротеин (Р-gp), который располагаясь в цитоплазматической мембране различных клеток, выполняет функцию АТФ зависящего насоса и способствует выведения различных ксенобиотиков за пределы клетки. Поэтому экспрессия гена MDR-1 способствует резистентности клетки к применяемому лекарственному средству и играет важную роль в эффективности лечебных мероприятий. А именно кодируемый геном MDR-1 белок Р-гликопротеин, диктует активность процесса всасывания лекарственного средства, находясь в мембране нормальных клеток организма.

При проведении субпопуляционного анализа было выявлено, что у европейцев активность Р-гликопротеина была выше у носителей генотипа СС, а у японцев — у носителей генотипа ТТ.

Указанные обстоятельства послужили причиной выбора направления настоящего исследования, т.е. изучению генотипа больных с хроническим гастритом по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR-1 и ассоциации полиморфизма с эффективностью и безопасностью терапии хронического гастрита у лиц проживающих в Бухарской области.

В соответствии с поставленными задачами диссертации проведено комплексное обследование 100 неродственных больных с ХГ, находившихся на стационарном лечении и наблюдении в 1-клинике БухГМИ – в БОМПКБ. Эти больные составили основную группу.

Контрольную группу составили 50 здоровых неродственных и не имевших в анамнезе патологии ЖКТ лица, проживающие в Бухарской области, соответствовавшие по полу и возрасту обследованной группе пациентов с хроническим гастритом.

Анализ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR-1 проведена по стандартному ПЦР анализу.

При сравнительном анализе 50 образцов контрольной ДНК установлена положительная корреляционная связь между нашими результатами и с полученными данными стандартизованной тест-системой компании ПФ “Литех” (г. Москва). Гетеро и гомозиготные генотипы были выявлены у тех же образцов ДНК, отрицательный результат был подтвержден обоими методами (высокая сопоставимость результатов). Выявленные незначительные различия оказались статистически незначимыми ($P > 0.05$).

В литературе описываются результаты научного исследования, в ходе которого был проведен субпопуляционный анализ и было выявлено, что у европейцев превалирует генотип СС - полиморфизм rs1045642 гена MDR-1 по

полиморфному маркеру С3435Т, а у японцев превалирует носительство генотипа ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR-1. Однако, при изучении полиморфизма rs1045642 гена MDR-1 по полиморфному маркеру С3435Т у пациентов, проживающих в Бухарской области, результаты оказались иными, исследования показывают, что у пациентов с хроническим гастритом, проживающих в Бухарской области превалирует генотипом СТ (59%).

Полученные результаты указывают на то, что у пациентов с генотипом 3435СТ активность Р-гликопротеина выше, чем у носителей генотипа 3435СС и 3435ТТ, что непосредственно влияет на биодоступность лекарств, применяемых в стандартном лечении хронического гастрита. Исходя из литературных данных, где описываются влияние Р-гликопротеина на всасывание и переход лекарства через мембрану клетки, нами было установлено, что у пациентов с генотипом 3435СТ по сравнению с генотипами 3435СС и 3435ТТ гена MDR-1 эффективность применяемой терапии на 4-5 дни и на 12 день лечения снижено и такие основные жалобы, как изжога, боль в эпигастральной области, чувство тяжести в проекции желудка и дискомфорт после приёма пищи не имели достоверного снижения; тогда, как у больных с генотипом 3435СС и 3435ТТ отмечалась начала снижение симптомов заболевания в указанные сроки лечения.

Как было выше отмечено, активность Р-гликопротеина напрямую влияет на фармакокинетику применяемых препаратов и эффективность выбранной фармакотерапии зависит от генотипа пациента по отношению к полиморфизмам гена MDR-1 – гена множественной лекарственной устойчивости. Мы считаем, что малоэффективность выбранной фармакотерапии диктуется именно активностью Р-гликопротеина кодируемого геном MDR-1 и изучение генотипа пациента по полиморфному маркеру С3435Т необходим врачу для выбора эффективной и безопасной фармакотерапии при данной патологии.

Таким образом, результаты исследований показывают, что для получения полного фармакотерапевтического эффекта врачу необходимо иметь информацию о генотипе больного по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR-1. Подобные данные пациента помогают врачу оптимизировать выбранный план лечения и самое главное – подбирать дозу и лечить больного эффективно и безопасно.

Так как генетический аппарат человека является индивидуальным, неповторимым, то мы считаем, что подобная информация о пациенте способствует индивидуализации лечения, то есть персонификации фармакотерапии, что послужит основой безопасного и высокоэффективного лечения, которое в современной медицине считается актуальной и требованием времени.

ПРОТИПУХЛИННЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ПРИ ЗАПУЩЕНОМУ РАКУ ЛЕГЕНІВ З ІНТЕРСТИЦІАЛЬНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНІВ

Панфілова Г.Л., Пульний Ю. Ю.

Національний фармацевтичний університет

Кафедра організації та економіки у фармації (м. Харків, Україна)

Рак легенів класифікується як дрібноклітинний рак або недрібноклітинний рак (наприклад, аденокарцинома, плоскоклітинний рак, великоклітинний рак). Ці категорії використовуються для прийняття рішень щодо лікування та визначення прогнозу. Ознаки та симптоми можуть відрізнятися залежно від типу пухлини та ступеня метастазів.

Інтерстиціальна хвороба легенів (ІЛД) є фактором ризику розвитку раку легенів і часто спостерігається у пацієнтів з раком легенів. Особи з ІЛД були виключені з більшості перспективних клінічних випробувань терапії раку легенів через ризик гострого загострення ІЛД. Таким чином, оптимальне протипухлинне медикаментозне лікування для таких пацієнтів ще не встановлено. Інгібіторів тирозинкінази уникають для лікування запущеного недрібноклітинного раку легенів (НМРЛ) з ІЛД через занепокоєння швидким загостренням, і інформація про ефекти інгібіторів контрольної точки імунного контролю у цих пацієнтів обмежена. Повідомлено лише про три проспективних дослідження цитотоксичних хіміотерапій для запущеного раку легенів з ІЛД на одній групі. На основі результатів цих досліджень та результатів ретроспективного аналізу, карбоплатин і паклітаксел, або наб-паклітаксел часто вибираються у щоденній клінічній практиці для пацієнтів з НДКРЛ та ІЛД, тоді як платина плюс етопозид вибирається для хворих на дрібноклітинний рак легенів та ІЛД. Хоча протипухлинна активність першої лінії хіміотерапії на основі платини виглядає подібною у пацієнтів із запущеним раком легенів з ІЛБ та без неї, її вплив на загальне виживання колишніх пацієнтів обмежений. Тому перед початком лікування необхідно ретельно пояснити ризики та переваги хіміотерапії, і для таких пацієнтів, особливо тих, хто має звичайний інтерстиціальний характер пневмонії, є фактором ризику загострення, пов'язаного з хіміотерапією, необхідне ретельне спостереження.

Прогрес у терапії раку легенів був повільним, але стабільним і пришвидшувався завдяки вдосконаленню наукової бази захворювання та технологічним досягненням у діагностиці та терапії. Невловима мета зниження рівня смертності може бути досягнута протягом наступних 50 років завдяки постійним міждисциплінарним науковим дослідженням.

РАНОЗАГОЮВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ КРЕМУ НА ОСНОВІ КОРИ ВЕРБИ БІЛОЇ

Підгайна В.В., Малоштан Л.М.

Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна
кафедра Біологічної хімії

Останнім часом досить часто в медичній практиці використовують мазі на основі екстрактів лікарських рослин, які проявляють антимікробні, протизапальні і ранозагоювальні властивості для лікування алергічних, запальних і травматичних пошкоджень. Перспективним джерелом отримання лікарської сировини є представники сімейства вербових (Salicaceae), а саме кора верби білої. В даній роботі представлені дослідження, щодо ранозагоювальної дії крему на основі кори верби білої. Раневий процес це складний клітинний процес, який відбувається в рані для відновлення її цілісності. Вплинути на даний процес можливо за допомогою лікарських засобів для прискорення загоєння рани. Раневий процес може ускладнюватись нагноєнням та інтенсивним запаленням, що призводить до порушення біохімічних та фізіологічних реакцій в осередку ураження, що може призвести до інтоксикації організму. Своєчасне проведення профілактики раневого процесу дозволяє уникнути ускладнень, спрощує лікування і скорочує термін загоєння.

Ранозагоювальну активність нового комбінованого крему з цинком та екстрактом верби вивчали на моделі повношарової трафаретної рани. Дослідження проведено на 30 щурах масою 200–240 г. В якості препарату порівняння використовували лікарський засіб з – крем «Псорікап» (ВАТ «Київмедпрепарат»).

Основними показниками ранозагоювальної дії препаратів були площа трафаретних ран (S, мм²), коефіцієнт швидкості загоєння і відсоток щурів із загоєними ранами у порівнянні з контрольною групою та препаратом порівняння.

В контрольній групі спостерігали гіперемію набряком та нагноєння рани. В той час, як у групі з профілактичним нанесенням крему на рану відбувалися активні репаративні процеси, які сприяли більш швидкому рубцюванню відкритих трафаретних ран починаючи з 4-ої доби лікування. Повне рубцювання було зафіксовано на 19 добу експерименту порівняно з тваринами контрольної групи. В групі тварин, яким наносили крем «Псорікап» повне рубцювання спостерігали на 21 добу експерименту.

Отже проведенні дослідження вказують, що крем на основі кори верби білої показав виразну ранозагоювальну активність, та є перспективним для подальшого його дослідження.

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ТА ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ АНТИАНГІНАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ

Погосян О.Г., Полуян С.М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

При лікуванні серцево-судинних захворювань вибір лікарського засобу залежить від важкості захворювання, особливостей його клінічного розвитку, характеру стенокардії, переносимості хворим того чи іншого препарату, супутніх захворювань, ускладнень, перенесених раніше захворювань, особливостей механізму дії з урахуванням можливих побічних ефектів. Антиангінальні засоби застосовуються в медичній практиці для лікування і профілактики важкого захворювання серцево-судинної системи – ішемічної хвороби серця (ІБС) і її ускладнень (інфаркт міокарду), порушеннях серцевого ритму та при деяких формах гіпертонічної хвороби. Цікавість до антиангінальних засобів викликана не тільки їх позитивними властивостями, але і здатністю викликати небажані побічні ефекти і в результаті викликати різні ускладнення, що необхідно враховувати при лікуванні цими препаратами. Серед побічних ефектів найбільш частіше зустрічаються: негативний інотропний та хронотропний ефекти, які сприяють розвитку серцевої недостатності; посилення бронхоспазму, здатність провокувати розвиток синдрому Рейно, м'язові судоми та інші. У зв'язку з широким застосуванням препаратів антиангінальної дії в останні роки відмічається зростання гострих отруєнь цими препаратами. Вони входять в першу п'ятірку препаратів, при отруєнні якими найбільш часто настає смерть. Летальність цієї групи складає 36%. Важкість інтоксикації антиангінальними засобами залежить від кількості препарату, який був застосований, інших лікарських препаратів і стану серцево-судинної системи потерпілого. Важливо, що більшість смертельних випадків трапляється до потрапляння потерпілого в стаціонар. Таким чином, токсикодинаміка отруєнь антиангінальними засобами відрізняється швидким розвитком, і в даному випадку особливо важливі заходи першої допомоги на до госпітального етапі. У дітей отруєння антиангінальними засобами звичайно випадкові, які виникають при неправильному зберіганні ліків, коли вони знаходяться в доступних для дитини місцях. Одна людина переносить великі дози препаратів, а у інших виникає інтоксикація від звичайної терапевтичної дози. Судово-медична діагностика інтоксикацій антиангінальними препаратами складає важку задачу. Це пояснюється тим, що обставини отруєння часто невідомі, а клінічне виявлення його досить неспецифічне. Тому результати хіміко-токсикологічного дослідження біологічних об'єктів виявляються основним засобом підтвердження отруєння антиангінальними препаратами.

ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ *CYP3A4 *1G* У ПРОГНОЗУВАННІ ГЕПАТОКСИЧНОСТІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Полуденко Г.О.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Частими причинами переривань лікування туберкульозу є виникнення побічних реакцій. Серед заходів, що можуть попередити розвиток побічних реакцій протитуберкульозної терапії, важливе місце посідає персоніфікація лікування, тобто корекція фармакотерапії в залежності від генетичних особливостей хворих. Відомо, що у хворих на туберкульоз, які є швидкими метаболізаторами згідно генотипу *CYP2E1* або повільними ацетиляторами згідно генотипу *NAT2*, вище ризик виникнення ураження печінки. Згідно даних літератури фермент цитохром (СYP) 3A4/5 приймає участь у метаболізмі понад третини лікарських препаратів. Його активність у великій мірі визначається поліморфізмом відповідних генів *CYP3A4*. Водночас досліджень щодо значення поліморфізму *CYP3A4*1G* у хворих на туберкульоз в літературі відсутні.

Метою даного дослідження було вивчення значення поліморфізму *CYP3A4*1G* для функціонального стану печінки у хворих на ТБ легень під час протитуберкульозної терапії.

Було проведено аналіз медичних карт 105 хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012-2014 рр.. Враховували біохімічні показники такі, як білірубін, аланінамінотрансфераза (АлТ), аспартатамінотрансфераза (АсТ) і гама-глутатіонтрансфераза (ГТФ) на початку і при завершенні стаціонарного лікування. Генотип *CYP3A4*1G*, *20230G>A* визначали за допомогою ПЛР.

На початку лікування рівень біохімічних показників практично не мав відмінностей між групами носіїв різного генотипу *CYP3A4*1G*. Після проведеного лікування біохімічні показники у «швидких метаболізаторів» дещо зросли, однак рівень білірубіну навпаки знизився на 10,4% ($P<0,05$). У «повільних метаболізаторів» після стаціонарної фази лікування рівень загального білірубіну в крові збільшився на 8,0%, активність АлТ зросла на 67,2% ($P<0,05$), АсТ – на 37,4% ($P>0,05$); також кількість пацієнтів з перевищенням нормального рівня практично подвоїлась. Після стаціонарного лікування у «помірних» і «повільних метаболізаторів» активність ГТФ збільшилась в 2,5 ($P<0,05$) і 1,3 рази ($P>0,05$) відповідно, серед «швидких метаболізаторів» – навпаки, кількість хворих з підвищеним рівнем ГТФ зменшилась ($P<0,05$). Таким чином, у «повільних метаболізаторів» згідно генотипу *CYP3A4*1G* після завершення стаціонарної фази протитуберкульозної фази рівень маркерів цитолізу та інтоксикації був значно вище, ніж у «швидких метаболізаторів». Тому визначення генотипу *CYP3A4*1G* у хворих на початку протитуберкульозної терапії дозволяє визначити групу хворих з підвищеним ризиком медикаментозного ураження печінки.

НАБІР ФЛУОРЕСЦЕНТНИХ ЗОНДІВ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН СТАНУ ЛІПІДНИХ МЕМБРАН ВНАСЛІДОК ДІЇ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН

Посохов Є.О.¹, Бевзюк Д.О.², Касян Н.О.³

¹ Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м Харків, Україна

² Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМНУ, м Харків, Україна

³ Інститут сцинтиляційних матеріалів, м Харків, Україна

Запропоновано набір флуоресцентних зондів на основі похідних 1,3-оксазолу та 1,3,4-оксадіазолу, який дозволяє здійснювати моніторинг фізико-хімічних властивостей у всіх областях ліпідного бішару клітинних або модельних мембран. Зонди є чутливими до зміни полярності, протонодонорної та/або протоноакцепторної здатності мікросередовища, і, таким чином, придатні для оцінювання зміни ступеня гідратації ліпідного бішару. Приймаючи до уваги, що зміни гідратації мембрану, в свою чергу, пов'язані зі змінами впорядкованості мембранних ліпідів, флуоресцентні зонди можуть вказувати на зміну структури мембрани.

Зонди було успішно використано у ході токсикологічних досліджень впливу парів летких органічних розчинників (ацетону й уайт-спіриту) на мембрани клітин нюхового аналізатора щурів та на модельні мембрани. Отримані результати свідчать про накопичення ацетону в області гліцеринових залишків і карбонільних груп фосфоліпідів бішару. Також встановлено, що в результаті впливу уайт-спіриту відбувається збільшення гідратації поверхневих (полярних) областей бішару.

За допомогою вищезгаданих флуоресцентних зондів досліджено вплив кріопротекторів (ДМСО; 1,2-пропандіолу і гліцерину) на структуру мембрани еритроцита людини. Знайдено, що під дією кріопротекторів відбуваються зміни гідратованості мембран еритроцитів в досить полярних зонах мембрани, і, не спостерігається змін у найбільш гідрофобних регіонах мембрани.

Також зонди було використано для дослідження дії фенспіриду (діюча речовина препарату «Ереспал», що використовується для лікування легеневих захворювань) та лауринової кислоти (допоміжна речовина у лікарських засобах, зокрема, для збільшення проникності при трансдермальній доставці ліків) на модельні ліпідні мембрани. Отримані результати вказують на те, що лауринова кислота та фенспірид спричиняють флюїдизацію (розрідження) мембран у гелевій фазі, причому цей ефект є більш вираженим у випадку лауринової кислоти.

Приймаючи до уваги вищезгадані приклади застосування, запропонований набір зондів може виявитися корисним для оцінки змін стану ліпідних мембран внаслідок дії як відомих, так і нових хімічних речовин, що мають фармакологічне значення.

ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЕСТЕРІВ ІБУПРОФЕНУ ПРИ ЇХ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ В ПОЄДНАННІ З НИЗЬКОЧАСТОТНИМ УЛЬТРАЗВУКОМ

Приступа Б.В.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Вплив ультразвуком на шкіру, крім підвищення проникності, підсилює її екскреторну активність, при цьому збільшується кількість функціонуючих сальних і потових залоз, зростає екскреція ліпідів і хлоридів, змінюється рН шкіри, змінюються окисно-відновлювальні процеси, підвищується вміст нуклеїнових кислот, збільшується інтенсивність обмінних процесів, стимулюються процеси тканинного дихання і фізіологічної регенерації. Враховуючи цю особливість, вчених усього світу давно приваблює використання ультразвуку для підсилення проникнення різноманітних лікарських препаратів, зокрема ібупрофена крізь неушкоджену шкіру.

Для посилення проникності шкіри рекомендують використовувати саме низькочастотний ультразвук (частота 10-30 кГц.) який глибоко проникає в тканини.

Протизапальну дію вивчали на моделі каррагінан-індукованого запалення, викликаного введенням 0,1 мл розчину 0,5% каррагінану, під плантарний апоневроз задньої кінцівки шурів, з подальшим визначенням зміни об'єму і ширини пошкодженої кінцівки. Дослідний зразок низькочастотного ультразвукового випромінювача був розроблений на фізичному факультеті ОНУ імені І.І.Мечникова. Дослідження проводили на білих щурах-самцях, масою 180-200 г, отриманих з віварію Одеського національного медичного університету. Експерименти проводилися відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України і комісії з біоетики ОНУ імені І.І. Мечникова МОН України.

Лікування проводили нанесенням мазей з естерами ібупрофену на уражену ділянку шкіри з наступним 10-ти хвилинним опроміненням низькочастотним ультразвуком відразу після введення флогогенного агента. Визначення ширини і об'єму задніх кінцівок тварин проводили кожен день протягом 10 днів від початку експерименту. Для порівняння використовували 2 групи тварин, одну з яких лікували 5% маззю ібупрофену (Долгіт крем, виробник: ДОЛОРГІТ ГмбХ і Ко, Німеччина), а друга не піддавалась лікуванню (група контролю).

На моделі каррагінан-індукованого запалення під дією низькочастотного ультразвуку, чітко спостерігається посилення

крізьшкірної проникності ібупрофену та його естерів в осередок запалення, що проявляється в більш вираженій їх протизапальній дії.

Встановлено, що у тварин, яких лікували ібупрофеном та його етиловим естером в поєднанні з низькочастотним ультразвуком, спостерігається значне зменшення показників товщини та об'єму уражених кінцівок, що свідчить про те, що ібупрофен та його етиловий естер в поєднанні з низькочастотним ультразвуком надають кращу протизапальну дію в порівнянні з іншими дослідними групами, а саме гексиловим та гептиловиместерами.

Таким чином, сумісне використання етилового естеру ібупрофену з низькочастотним ультразвуком на моделі каррагінан-індукованого запалення сприяє швидкому поверненню товщини та об'єму осередка запалення до інтактних показників.

ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ COVID-19

Прихожий С.С., Пожарицкий А.М.

УО “Белорусский государственный медицинский университет” г. Минск

В декабре 2019 года в г. Ухань (КНР) впервые были зафиксированы случаи пневмонии неизвестной этиологии. Позднее, из нижних респираторных путей таких больных был выделен новый тип возбудителя из семейства коронавирусов, получивший название SARS-CoV-2 или COVID-19. Заболевание сопровождается общим уровнем смертности 0,5-1% от числа зараженных, но сильно зависит от возраста. В возрастной группе больных 50-70 лет смертность составляет около 10%, а у лиц старше 80 лет достигает 25-50%. Особенно тяжело, с высоким уровнем смертности заболевание протекает у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, при наличии онкологии. В связи с распространением этого заболевания во многих странах, 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии коронавирусной инфекции, вызванной новым вирусом COVID-19.

В настоящее время неизвестны эффективные методы лечения и профилактики этого заболевания. Об эффективности вакцин, разрабатываемых во многих странах, можно будет судить позже. Поэтому вопрос об эффективных методах профилактики новой коронавирусной инфекции, актуален и стоит особенно остро.

Нами было проведено изучение профилактического действия современных противовирусных препаратов: арбидол (“Фармстандарт”), оксолиновая мазь 0,25% (“Белмед”), препарата Назоферон капли (“Фармак”), содержащего интерферон альфа-2b, а также комбинированного применения оксолиновой мази 0,25% и интерферонсодержащего препарата Назоферон капли у медицинских работников г. Минска, которые находились в непосредственном контакте с пациентами, зараженными COVID-19, т.е. работали в “красной” зоне инфекции.

В исследовании приняло участие 119 медработников, включая 38 врачей, 54 медсестры и 27 санитарок. Возраст обследуемых варьировался от 22 до 61 года (медиана равна 34,7 лет). До начала исследования все участники были здоровы и не имели заболевания COVID-19 в анамнезе. Испытуемые находились под наблюдением в течение четырех месяцев.

Состояние зараженности COVID-19 у испытуемых определяли с помощью анкетирования. Вопросы анкеты отражали наличие или отсутствие подтвержденного заболевания COVID-19 в анамнезе, наличие

характерных симптомов болезни - потеря обоняния, температура, боли в горле, кашель, одышка, миалгия. Учитывались также результаты компьютерной томографии (КТ) и наличие антител, определяемых методом ПЦР-ОТ. Все испытуемые были разделены на 5 групп. Статистическая значимость различий устанавливалась с использованием непараметрического метода Хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

В контрольной группе ($n=41$) заболело COVID-19 35 обследуемых или 85,4% ($p < 0,05$). У 29 из них диагноз подтвержден с помощью ПЦР-ОТ, а у 6 установлен при помощи компьютерной томографии. Тяжелое течение коронавирусной инфекции, потребовавшее подключения пациентов к аппаратам ИВЛ, отмечено у 8 человек (19,5%, $p < 0,05$). Течение болезни средней тяжести наблюдалось у 7 обследуемых (17,5%, $p < 0,05$). Легкая степень болезни без признаков пневмонии была у 11 заболевших (26,8%, $p < 0,05$). Бессимптомно заболевание протекала у 9 участников исследования, что составило 21,9% ($p < 0,05$). 6 человек не заболели COVID-19 и у них не отмечено субъективных и объективных признаков инфекции.

Вторая группа ($n=12$) получала арбидол (“Фармстандарт”) в капсулах по 100 мг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. В этой группе заболело 10 человек или 83,3% ($p < 0,05$). При этом у 7 из них диагноз подтвержден с помощью ПЦР-ОТ, а у 3 диагноз поставлен на основании типичной клинической картины болезни. У всех заболевших отмечено течение болезни средней тяжести, а у 2 человек специфических симптомов COVID-19 не отмечено.

В третьей группе ($n=27$) исследуемые применяли 0,25% оксолиновую мазь (“Белмед”) для смазывания слизистой оболочки носа два раза в день на протяжении всего периода наблюдения. Диагноз заболевания у них, подтвержденный методом ПЦР-ОТ, установлен у 8 человек (29,6%, $p < 0,05$), а у 19 испытуемых отмечено лишь притупление, но не исчезновение обоняния. Тяжелого и средней тяжести течения заболевания в этой группе не отмечено.

В четвертой группе ($n=28$) пациенты принимали препарат, содержащий интерферон альфа-2b, - Назоферон капли (“Фармак”) в виде капель в нос по 3 капли 24000 МЕ утром каждый день на протяжении 7 дней. Заболели на протяжении срока наблюдения 8 пациентов (28,6%, $p < 0,05$). У всех заболевших отмечалось легкое или бессимптомное течение болезни.

В пятой группе ($n=11$) испытуемые получали 0,25% оксолиновую мазь для смазывания слизистой оболочки носа два раза в день на протяжении всего периода наблюдения, и препарат, содержащий интерферон, -

Назоферон в виде капель в нос по 3 капли 24000 МЕ утром каждый день на протяжении 7 дней. В группе заболел лишь 1 пациент, что составило только 9,1% ($p < 0,05$). У остальных испытуемых симптомов заболевания COVID-19 не отмечено.

Таким образом, в группе испытуемых, не получавших профилактику изученными препаратами, заболело COVID-19 85,4% ($p < 0,05$) обследуемых ($p < 0,01$). Арбидол в изученных дозах не уменьшил количество заболевших (83,3%, $p < 0,05$), но несколько снизил тяжесть заболевания. Оксолиновая мазь достоверно снизила заболеваемость до 29,6% ($p < 0,05$) и облегчила течение болезни. Препарат, содержащий интерферон альфа-2b, (Назоферон капли) также эффективно и достоверно снизил заболеваемость COVID-19 до 28,6% ($p < 0,05$). Более того, при их профилактическом применении отмечалось только легкое или бессимптомное течение болезни.

Наиболее эффективным оказалось применение оксолиновой мази 0,25% (“Белмед”) и Назоферона капли (“Фармак”). В группе испытуемых, принимавших данные препараты, заболел 1 человек (9,1%, $p < 0,05$), но и у него заболевание протекало бессимптомно.

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ.

Прокопюк В.Ю.¹, Прокопюк А.В.²

¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

² Харьковская медицинская академия последипломного образования, г.

Харьков, Украина

Современные медицинские и фармакологические исследования невозможны без использования наукоёмких технологий. Именно отсутствие актуальных методов исследования часто является причиной отказа в публикации статьи в рейтинговом журнале, получении гранта, продвижении нового лекарственного средства или метода лечения.

Использование клеточных технологий позволяют повысить научный уровень исследования в соответствии с современными требованиями. Исследования на культурах клеток позволяют определить влияние того или иного фактора на изолированные клетки исключая воздействие других клеток, органов, систем, выявить точки воздействия на клетки изучаемого фактора.

Проанализированы возможности и перспективы современного применения клеточных технологий с учётом материально-технической базы и интеллектуальных ресурсов харьковских ВУЗов и НИИ медико-биологического профиля.

Показано, что в современных условиях перспективными являются клеточные культуры фибробластов, гепатоцитов, клеток головного мозга, костного мозга, плодов лабораторных животных. Клетки взрослого животного обладают меньшей способностью к пролиферации и работа с ним более трудоёмка. Возможно проведение кратковременных тестов по культивированию суспензионных культур жировых клеток, спленоцитов, клеток крови. Более трудоёмкими являются культуры почек, плаценты животных, органотипическое культивирование.

Получение культур клеток человека связано с этическими вопросами и травматизмом за исключением клеток плаценты, пуповины, клеток кордовой крови. Перспективным направлением является банкирование этих клеток и их использование в терапии ряда заболеваний.

Паспортизированные культуры клеток являются более стандартизированными, однако в большинстве своём это иммортализированные раковые клетки и их свойства отличаются от клеток, выделенных из здоровых органов.

Из скрининговых тестов наиболее простыми, достоверными и информативными являются тесты цитотоксичности по поглощению нейтрального красного, восстановлению резазурина, МТТ тест, изучение пролиферативной активности, биохимические тесты поглощения глюкозы и

выделения щелочной фосфатазы культурами клеток.

К методам, определяющим специфические функции клеток, относятся тесты определения фагоцитоза, реакция бласттрансформации лимфоцитов, тесты клеточной адгезии, миграции.

Парное культивирование позволяет определить взаимодействие между различными культурами или влияние препарата опосредованно через элементы регуляторных систем.

Возможно моделирование ряда заболеваний на культурах клеток, путём химического или физического воздействия на культуру. Глутаматная эксайтотоксичность позиционируется как модель бокового амиотрофического склероза. Окислительный стресс может быть смоделирован воздействием перекиси водорода. Гипоксия и гиперкапния моделируется повышением уровня углекислого газа. Травмы моделируются методом скаринга – физического воздействия на культуру.

Современными, более трудоёмкими методами работы с клеточной культурой являются проточная цитометрия, конфокальная микроскопия, флуоресцентная спектроскопия. Проточная цитометрия является «золотым стандартом» клеточной биологии и медицине, на основе анализа каждой клетки она позволяет разделять культуры на типы клеток, определять наличие или отсутствие отдельных молекул на поверхности или в цитоплазме. Наиболее распространёнными на сегодняшний день являются методы определения интенсивности апоптоза, оценки токсичности, особенностей протекания редокс-процессов. Конфокальная микроскопия позволяет с высоким разрешением визуализировать клетки и наличие в них определённых молекул и процессов. Флуоресцентная спектроскопия позволяет характеризовать структуры и процессы в клетке с использованием специфических флуоресцентных зондов.

Вышеперечисленные методы получают всё большее распространение в Украине в научно-исследовательских учреждениях медико-биологического профиля, ВУЗах, коммерческих структурах, специализирующихся на репродуктологии, клеточной терапии, банкировании стволовых клеток и производных плаценты.

Методы генетической модификации, протеомного анализа, широкое использование полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, ДНК-микрочипов, секвенирования и ряд других методов перспективны, однако пока мало доступны для работы в современных условиях Харькова ввиду отсутствия оборудования и высокой стоимости расходных материалов. Их развитие предсказуемо после широкого распространения более простых рутинных методик.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМБІНАЦІЇ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА L-АРГІНІНУ НА ПЕРЕБІГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Романік К.О., Койро О.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Поширеність цукрового діабету у світі сягає 8,5%, а передчасна смертність від цього захворювання – 5%. З часом цукровий діабет може призводити до розвитку ретинопатії, нейропатії, нефропатії, серцево-судинних ускладнень. В основі їх розвитку лежить ураження дрібних судин. Препарати α -ліпоєвої кислоти широко використовуються для лікування та профілактики діабетичної полінейропатії. Отримані клінічні дані щодо її ефективності при синдромі діабетичної стопи, діабетичній нефропатії тощо. Оскільки порушення синтезу монооксиду азоту (NO) – важливий патогенетичний фактор розвитку діабетичних ангіотанейропатій, застосування L-аргініну може сприяти поліпшенню ендотеліальної функції у пацієнтів із цукровим діабетом.

Мета роботи – дослідити вплив комбінації α -ліпоєвої кислоти та аргініну на вміст глюкози в крові щурів із алоксан-індукованим діабетом.

Тварин розподіляли на 5 груп: інтактний контроль; контрольна патологія (алоксановий цукровий діабет); та тварин, які на тлі алоксан-індукованого діабету внутрішньошлунково 1 раз на добу протягом 3 днів отримували комбінацію α -ліпоєвої кислоти та L-аргініну або метформін. Гостру інсулінову недостатність викликали підшкірним введенням алоксанумоногідрату (Sigma, США) в дозі 125 мг/кг одноразово. За 24 години до введення токсину тварин позбавляли їжі, доступ до води не обмежували. Через 10 діб відбирали щурів із рівнем базальної глікемії більше за 11 ммоль/л. До введення препаратів та після їх курсового застосування визначали вміст глюкози в плазмі крові глюкозооксидазним методом. Результати обробляли статистично.

Введення алоксану призводило до значного підвищення рівня глюкози в крові – більше, ніж у 8 разів. За гіпоглікемічною дією досліджувана комбінація не поступалася метформіну. При курсовому застосуванні α -ліпоєвої кислоти та L-аргініну порівняно із вихідним станом рівень глікемії знижувався на 41,3%, а на тлі введення метформіну – на 45,16%. Спонтанне зниження рівня глюкози у плазмі крові тварин групи контрольної патології було незначним (на 11,2%). Рівень глюкози в крові інтактних щурів коливався у межах фізіологічної норми.

Таким чином, за гіпоглікемічною дією комбінація α -ліпоєвої кислоти та L-аргініну не поступається метформіну. Це обґрунтовує доцільність поглибленого вивчення її фармакологічної активності з метою створення засобу для корекції ускладнень цукрового діабету.

СУЧАСНИЙ СТАН ВИКОРИСТАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Рушак Н.І., Годованюк В.В.

Івано-Франківський національний медичний університет,
м.Івано-Франківськ, Україна

Нестероїдні протизапальні лікарські препарати (НПЗП) у сучасному житті людини займають вагоме місце. Вони належать до числа найбільш поширених лікарських засобів. За даними ВООЗ, майже кожний третій мешканець планети використовує НПЗП. Велика кількість гострих та хронічних захворювань, що супроводжуються болем, запальним процесом, при лікуванні яких використовують НПЗП, зумовлює актуальність їх дослідження. Розробляються і впроваджуються в клінічну практику нові препарати цієї групи, які характеризуються низькою ульцерогенною активністю. Тому для працівників аптечних закладів необхідна своєчасна інформація про препарати, які представлені на фармацевтичному ринку.

Метою роботи було провести літературний пошук щодо дослідження нестероїдних протизапальних лікарських засобів. Представники даного класу наділені трьома основними ефектами - анальгетичним, протизапальним і жарознижувачим, тому основними показаннями для їх призначення є запалення різної природи і локалізації, біль і лихоманка.

За хімічною будовою НПЗП є гетерогенною групою речовин. До них можна віднести похідні саліцилової (ацетилсаліцилова кислота, натрію саліцилат), арілоцтової (диклофенак натрію), гетероарилоцтової (кеторолаку триметамін), арилпропіонової (ібупрофен, кетопрофен, напроксен), індол/інденоцтової (індометацин, суліндак, етодолак) кислот, а також еонових кислот - піразоліндіони (фенілбутазон, оксифенілбутазон), оксиками (піроксикам, мелоксикам) і сульфонаніліди (німесулід). Деякі представники класу НПЗП використовують для симптоматичного лікування больового синдрому та запальних процесів різної етіології, зокрема при ураженнях опорно-рухового апарату, гарячці, для профілактики тромбозів (аспірин).

Аспірин є одним із найбільш вивчених препаратів групи НПЗП. Із 1960 року почалося активне вивчення і використання індометацину, досить тривалий час препарат вважали «золотим стандартом» НПЗП, який виявився ефективним при ураженні хребта, подагрі. На сьогодні диклофенак є найбільш використовуваним у світі, який ще у 1976 році показав свою високу ефективність і безпеку. Згодом у 1985 році з'явився німесулід, який застосовували при ревматоїдному артриті, остеоартрозі, різних за етіологією артритів, артралгіях, міалгіях, бурситах, тендинітах, альгодисменореї, для зменшення больового синдрому, при гарячках неясного походження.

Аналіз літературних джерел свідчить, що нестероїдні протизапальні лікарські препарати мають широке використання в медичній та фармацевтичній практиці. Актуальним є дослідження лікарських форм з групи НПЗП.

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ІНГІБІТОРІВ ЯНУС-КІНАЗ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ДЕРМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Рябова О.О., Кашута В.Є.

Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

На сьогоднішній день в медичній практиці велика увага приділяється розробці лікарських засобів для лікування імунізапальних, імуніопосередкованих захворювань шкіри, таких як псоріаз, червоний вовчак, осередкова (гніздова) алопеція, атопічний дерматит. Достатньо широко застосовуються біологічні агенти різних груп, зокрема інгібітори фактора некрозу пухлини- α (адалімумаб, етанерцепт, інфліксимаб тощо), інгібітори інтерлейкінів (устекіnumаб, секукіnumаб, бродалумаб, дупілумаб тощо), інгібітори ферменту фосфодіестерази-4 (апреміласт).

Останнім часом проводиться вивчення нових підходів до фармакотерапії імуніопосередкованих захворювань шкіри, які пов'язані з розробкою низькомолекулярних хімічно синтезованих препаратів, інгібуючих внутрішньоклітинні «сигнальні» молекули янус-кінази (ЯК). ЯК – це тирозинкінази, що пов'язані з рецепторами цитокінів та включають в себе ЯК1, ЯК2, ЯК3 і тирозинкіназу (ТК) 2. Інгібітори янус-кіназ виявляють селективну дію на внутрішньоклітинну сигнальну систему ЯК / STAT, що включає в себе янус-кінази та білок-трансдуктор та активатор транскрипції. Зв'язування цитокіну з рецептором викликає активацію та фосфорилування ЯК і фосфорилування рецептора, що призводить до димеризації STAT. Активованій STAT-димер проникає в ядро клітин та взаємодіє з конкретними сайтами, регулюючи транскрипцію генів, що призводить до зміни функцій клітин. Система ЯК / STAT використовується для передачі внутрішньоклітинних сигналів багатьом цитокінам, що беруть участь у патогенезі багатьох імуніопосередкованих захворювань, у т.ч. і шкіри. Інгібітори ЯК мають вибіркову дію на певні внутрішньоклітинні мішені, що зближує їх з генно-інженерними біологічними препаратами, але на відміну від останніх, інгібітори ЯК не є білками (моноклональними антитілами або циркулюючими рецепторами), а є низькомолекулярними синтетичними речовинами. Завдяки низькомолекулярній будові інгібітори ЯК призначені для прийому внутрішньо і не володіють імуніогенністю. Механізм дії інгібіторів ЯК пов'язаний з блокуванням трифосфату-зв'язуючої ділянки каталітичного домену кінази за рахунок нековалентних взаємодій. У залежності від селективності до різних ізоформ інгібітори ЯК розділяються на неселективні та селективні. Важливою фармакологічною характеристикою інгібіторів ЯК, що визначає можливість їх використання в клінічній

практиці, є оборотність інгібіції цих сигнальних молекул, тому що повна незворотна блокада JAK призводить до смертельного імунодефіцитного стану або порушення гомеостазу. Загальними фармакологічними властивостями всіх інгібіторів JAK є швидкий розвиток вираженого протизапального та імуномодулюючого ефекту.

На сьогодні відомо, що для лікування захворювань шкіри був схвалений тофацитиніб проти JAK3 при псоріазі. Проводилися клінічні випробування фази 2 як для пероральних, так і для місцевих інгібіторів JAK при atopічному дерматиті, а саме досліджувалися пероральний інгібітор JAK1-селективний – упадацитиніб, селективний інгібітор JAK1 / 2 – барицитиніб, місцевий інгібітор JAK1 / 2 – тофацитиніб. Всі препарати в дослідженнях продемонстрували унікальні протисвербіжні властивості та поліпшення перебігу захворювання. Також тривають клінічні випробування аброцитинібу проти JAK1 при atopічному дерматиті та псоріазі середнього та тяжкого ступеня. Проводяться дослідження 3-ї фази BMS-986165 проти TYK2 при псоріазі та псоріатичному артриті, руксолітинібу проти JAK1 / 2 у вигляді крему при вітиліго та atopічному дерматиті. Тривають експериментальні дослідження тофацитинібу при універсальній aloпеції та тофацитинібу и руксолітинібу для місцевого застосування при aloпеції.

Таким чином, на сьогоднішній день перспективним напрямком сучасної медицини та фармації є розробка інгібіторів янус-кіназ та проведення досліджень щодо застосування їх при імуноопосередкованих захворюваннях шкіри.

ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПОЛЕГШЕННЯ АДАПТАЦІЇ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ

Рядних О.К.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Фізичні навантаження призводять до напруження адаптаційних механізмів, при порушенні яких можуть виникнути патологічні зміни, що призводять до тяжких захворювань. Для уникнення таких змін і полегшення пристосування до фізичних навантажень і підвищення працездатності широко застосовуються фармакологічні препарати. Обґрунтоване раціональне застосування ряду лікарських засобів розширює функціональні можливості організму здорової людини, впливає на адаптацію організму до фізичних навантажень.

Вітамінні комплекси: Квадевіт, Оліговіт, Аеровіт, Декамевіт, Глутамевіт, Комплівіт, “Полівітаплекс” (Угорщина), “Супраділ”, “Елевіт” (Швейцарія) і інші сприяють нормалізації перебігу біохімічних реакцій в організмі, запобігають розвитку авітамінозу. Препарати Комплівіт, Глутамевіт, “Полівітаплекс”, “Промонта”, “Біовітал” (Німеччина), “Супраділ”, “Елевіт” містять комплекс вітамінів і збалансований мікроелементний склад. Вітаміни А і Е – або порізно, або в сполученні в препараті “Аевіт” – сприяють стимуляції окислювально-відновних процесів і синтезу ряду гормонів. Вітамін С – для прискорення адаптації до фізичних навантажень і з метою профілактики авітамінозу.

Прискоренню адаптації до фізичного навантаження і нормалізації функціонального стану систем і органів сприяє прийом адаптогенів, таких, як Сафінор – комбінований адаптогенний препарат, женьшень, елеутерокок, заманиха, пантокрин, родіола рожева, лимонник китайський, левзея сафлоровидна, аралія маньчжурська та ін.. Адаптогени практично не міняють нормальних функцій організму, але значно підвищують фізичну і розумову працездатність, переносимість навантажень, стійкість до різних несприятливих чинників. Комплексне застосування різних адаптогенів, їх комбінації, значно підсилюють тонізуючий і адаптогенний ефект.

Створення “енергетичних депо” здійснюється в основному за рахунок вуглеводного і ліпідного насичення організму продуктами підвищеної біологічної цінності: мед, перга, горіхи, курага, фейхоа та ін. Доцільно застосування енергонасичених фармпрепаратів (АТФ, фосфаден, неотон, креатинфосфат і ін.).

Значні фізичні навантаження призводять до активації ПОЛ. Антиоксиданти гальмують токсичні ефекти вільно-радикального окислення, сприяють нейтралізації негативних впливів окислення на організм та підвищенню витривалості в умовах значних фізичних навантажень.

ДОСЛІДЖЕННЯ АЛЕРГЕННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ АЙРУ

Самойлов Є.Л., Гнатюк В.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Препарати рослинного походження здавна використовуються при лікуванні багатьох захворювань. Однією з всесвітньо найвідоміших лікарських рослин є лепеха звичайна (лат. *Asorus calamus L.*), яка проявляє велику кількість різноманітних фармакологічних ефектів: антимікробний, протизапальний, заспокійливий, противиразковий, спазмолітичний та інше. В Україні лепеха звичайна входить до складу зборів, екстрактів, таблеток, спрямованих на лікування захворювань шлунково-кишкового тракту («Вікаїр», «Вікалін», «Поліфітол», «Гастрофіт»), статевої та сечовидільної систем («Простатофіт» та «Гінекофіт»), астенічних станів («Імунофіт», «Вігор» і «Святогор»), виключно у вигляді кореневища. Недооцінка можливостей використання інших частин рослини призводить до її нераціонального використання.

На кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом проф. Гонтової Т.М. був отриманий густий екстракт листя айру. Вивчення алергенних властивостей входить до програми доклінічних досліджень нових лікарських засобів, що і стало метою нашої роботи.

Алергенні властивості густого екстракту листя айру (ГЕЛА) вивчали на моделі активної шкірної анафілаксії (АША) та в тесті кон'юнктивальної проби, які дозволяють виявити можливу сенсibilізувальну дію в умовах *in vivo*.

Досліди проведені на мурчаках-альбіносах масою 350-450 г, що були розподілені на 2 групи по 6 тварин для кожної експериментальної моделі. Для відтворення АША мурчакам щоденно протягом 14 днів внутрішньошлунково вводили розчин ГЕЛА дозою 50 мг/кг. Контрольні тварини протягом цього часу отримували внутрішньошлунково розчинник. На 21-у добу дослідним і контрольним тваринам на депільовані ділянки шкіри в області правого боку внутрішньошкірно вводили розв'язувальну дозу ГЕЛА. Для контролю розчинника на ділянці лівого боку кожної тварини внутрішньошкірно вводили стерильний 0,9% розчин натрію хлориду в аналогічному об'ємі. Після цього внутрішньовенно вводили 0,5 мл 1% розчину синього Еванса. Через 30 хвилин тварин виводили з експерименту, відсепарували шкіру, за допомогою лінійки визначали діаметр синіх плям у місці введення препарату та розраховували їх площу. Реакція вважається позитивною при діаметрі плями не менш ніж 6 мм.

Кон'юнктивальний тест виконано на мурчаках, сенсibilізованих ГЕЛА дозою 50 мг/кг протягом 21 дня внутрішньошлунково. Далі під

верхню повіку правого ока закапували одну краплю розв'язувальної дози ГЕЛА (розведення сенсibiliзувального розчину водою очищеною 1:10). Ліве око слугувало контролем на розчинник – воду очищену. Реакцію оцінювали через 15 хвилин після закапування (реакція негайного типу) та через 24, 48 годин (реакція сповільненого типу) і виражали у балах.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням t-критерію Ст'юдена. Достовірними вважали результати при рівні значущості $p \leq 0,05$.

Механізм розвитку активної шкірної анафілаксії проявляється місцево в наслідок збільшення проникності судин у ділянці введення розв'язувальної дози алергену під дією медіаторів алергії, перш за все – гістаміну. Показником анафілактичної реакції є площа зафарбованої синім Еванса плями в місці внутрішньошкірної ін'єкції досліджуваного препарату. Реакція вважається негативною, коли площа зафарбованих плями $\leq 6 \text{ мм}^2$, позитивною – коли площа плями $> 6 \text{ мм}^2$.

Результати дослідження показали, що площа зафарбованих плям у місцях внутрішньошкірних ін'єкцій ГЕЛА склала $3,56 \pm 1,0 \text{ мм}^2$ та достовірно ($p=0,42$) не відрізнялася від показників контрольних тварин $3,13 \pm 0,6 \text{ мм}^2$.

За результатами кон'юнктивального тесту встановлено, що стан піддослідного ока через 15 хвилин, 24 та 48 годин після введення розв'язувальної дози ГЕЛА повністю відповідав вихідному фізіологічному рівню та стану кон'юнктиви і рогівки контрольних несенсибілізованих тварин.

Отже, проведене дослідження показало відсутність алергенних властивостей у сухого екстракту листя айру в реакціях негайного та сповільненого типу.

ФІТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВИДІВ РОДУ СОБАЧА КРОПИВА

Старченко Г.Ю., Феняк С.М.

Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна

На сьогоднішній день в Україні поширено і широко застосовується 3 види собачої кропиви: собача кропива звичайна, собача кропива п'ятилопатева та собача кропива сизувата. Собача кропива звичайна (*Leonurus cardiaca* L.) і собача кропива п'ятилопатева (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) є фармакопейними рослинами, а відповідна їм сировина (цілі або різані, висушені, надземні квітучі частини *Leonurus cardiaca* L. або *Leonurus quinquelobatus* Gilib., або суміш цих видів, зібрані на початку цвітіння) – собачої кропиви трава (*Leonuri herba*) – офіційною. Завдяки багатому хімічному складу препарати кропиви проявляють лікувальну та профілактичну дію при багатьох захворюваннях. Випускаються у різноманітних лікарських формах: екстракти, настої, відвари, настойки, краплі та збори, а також сама рослинна сировина. Сировина собачої кропиви стабілізує серцевий ритм та зміцнює серцевий м'яз, проявляє протисудомну та спазмолітичну, відхаркувальну та протизапальну активність, знижує рівень АТ при гіпертонії, рівень холестерину при атеросклерозі, вміст молочної кислоти та глюкози у крові. Застосовують собачу кропиву при лікуванні безсоння, істерії, психастенії та при вегетосудинній дистонії. Лікують собачою кропивою такі захворювання як епілепсія, Базедова хвороба, застарілий кашель. При зовнішньому застосуванні препарати собачої кропиви виявляють антибактеріальну, ранозагоювальну та протизапальну властивість.

Основними діючими речовинами роду Собача кропива є флавоноїди: квінквелозид, рутин, кверцитрин, космосіїн, кверцетин-7-глюкозид, гіперозид, 5,4'-дигідрокси-7-метоксифлавонол; 4-рутинозид кофейної кислоти; протоалкалоїди та алкалоїди: стахидрин, леонуридин і леонуридин; та іридоїди – леонурид, аюгол, аюгозид, сапоніни (до 0,3%), дубильні речовини (близько 5%), сліди ефірної олії, органічні кислоти (кавова, винна), цукри та вітаміни.

При проведенні фітохімічного дослідження в собачій кропиви звичайній (*Leonurus cardiaca* L.) було виявлено такі групи діючих речовин, як: флавоноїди, дубильні речовини, іридоїди та алкалоїди. У кропиви п'ятилопатевої (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) досліджено такі групи: флавоноїди, дубильні речовини, алкалоїди. У сизуватій кропиви (*Leonurus glaucescens* L.) виявлено: флавоноїди, алкалоїди та протоалкалоїди, глікозиди, дубильні речовини та іридоїди.

Таким чином, види роду Собача кропива є поширеними на території України. Завдяки наявності великої кількості біологічно активних речовин, дані види проявляють різноманітну фармакологічну дію та застосовуються при лікуванні захворювань серцево-судинної і нервової системи.

ВПЛИВ НА МЕТАБОЛІЗМ СФІНГОЛІПІДІВ ЯК СТРАТЕГІЯ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ.

Стороженко Г.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Відомо, що сфінголіпіди є компонентами біологічних мембран та виконують різноманітні функції у метаболізмі клітин. Роботи останніх років вказують на те, що віруси, можуть використовувати сфінголіпіди та глікосфінголіпіди для проникнення в клітини-мішені, реплікації їх геному та утворення нових частинок вірусу збагачених цими ліпідами. Деякі дослідники вважають, що поява частинок вірусу збагачених сфінголіпідами сприяє успішної вірусної стратегії. В той же час, інгібітори метаболізму сфінголіпідів можуть використовуватись для лікування та запобігання поширенню вірусної інфекції.

Відомо, що такі важливі сфінголіпіди як сфінгомієлін та церамід є сигнальними ліпідами, приймають участь в утворенні рафтів та опосередковують макропіноцитоз, який, як було доведено, грає провідну роль у зараженні еболавірусом. Крім того, встановлено, що сфінгозинкінази і їх продукт, сфінгозин-1-фосфат, підсилюють реплікацію вірусу грипу, кору і гепатиту В, а α -галактозилцерамід стимулює активацію природних клітин-кілерів і секрецію інтерферону- γ . Перетворення сфінгомієліну на церамід та фосфорилхолін відбувається при участі кислої або нейтральної сфінгомієлінази. Було встановлено, що більшість риновірусів потребує підвищення активності кислої або нейтральної груп сфінгомієліназ на ранніх стадіях зараження. При дослідженні вірусу Ебола було встановлено, що зв'язування частинок вірусу з клітинами сильно пов'язане з локалізованою на поверхні сфінгомієліназою, а також ділянками, збагаченими сфінгомієліном. Використання інгібіторів, які зменшували вміст сфінгомієліну у мембранах, або специфічно впливали на активність кислої сфінгомієлінази приводило до пригнічення інфікування цим вірусом.

Крім того, на культурі ізольованих епітеліальних клітин носа людини було показане, що фармакологічне пригнічення кислої сфінгомієлінази амітриптиліном, іміпраміном, флуоксетином, сертраліном, есциталопрамом або мапротиліном, так як і генетичне зниження регуляції цього ферменту, запобігає зараженню культивованих клітин вірусом везикулярного стоматиту та коронавірусом SARS-CoV-2.

Таким чином, фармакологічні інгібітори метаболічних шляхів сфінголіпідів та глікосфінголіпідів мають потенціал для розробки препаратів широкого спектру противірусної активності.

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ ОРТОВАНАДАТА ГАДОЛИНИЯ НА ГЕНЕРАЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VIVO

Ткаченко А.С.¹, Онищенко А.И.¹, Клочков В.К.², Ефимова С.Л.²,
Кавок Н.С.², Прокопюк В.Ю.¹.

¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков,
Украина

²Институт сцинтилляционных материалов НАН Украины, г. Харьков,
Украина

Нанотехнологии привлекают внимание исследователей во всем мире на протяжении нескольких десятилетий. Несмотря на многочисленные достижения в области наномедицины и перспективность использования наночастиц в биомедицинской сфере, их применение на практике ограничено вследствие противоречивых данных об их безопасности. Примером перспективных с медицинской точки зрения наноматериалов являются наночастицы ортованадата гадолиния с примесью европия $GdVO_4:Eu^{3+}$, синтезированные в Институте сцинтилляционных материалов НАН Украины (г. Харьков, Украина). Вопросы цитотоксичности данных наночастиц остаются открытыми.

Целью работы явилась экспериментальная оценка способности наночастиц $GdVO_4:Eu^{3+}$ индуцировать генерацию активных форм кислорода (АФК) в лейкоцитах при пероральном употреблении.

Эксперимент проводился на 16 половозрелых крысах популяции WAG, которые были в случайном порядке разделены на две равные группы. Животные опытной группы перорально получали раствор наночастиц ортованадата гадолиния в дозе 20 мкг на кг веса ежедневно в течение 2 недель, в то время как крысы контрольной группы употребляли питьевую воду.

Уровни АФК в лейкоцитах определяли с помощью метода проточной цитометрии с использованием 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин диацетата (H_2DCFDA , InvitrogenTM, США), антител к панлейкоцитарному маркеру CD45, меченных APC-CyTM 7 (BD Pharmingen, США), и 7-аминоактиномицина D (7-AAD, BD Pharmingen, США). Суспензии лейкоцитов, полученные из крови животных обеих групп путем лизирования эритроцитов, инкубировали с вышеуказанными реагентами. Результаты регистрировались на проточном цитометре BD FACSCantoTM II (Becton Dickinson, США). Статистическая обработка данных осуществлялась путем расчета критерия Манна-Уитни.

Анализ интенсивности генерации АФК жизнеспособными лейкоцитами, т.е. $CD45^+ / 7-AAD^-$ клетками, позволил выделить две

популяции клеток: лейкоциты с высокой интенсивностью продукции АФК и, соответственно, с низкой. Сравнения числовых значений средней интенсивности флуоресценции дихлорфлуоресцеина, пропорциональное содержанию АФК в клетке, в популяции лейкоцитов с высоким уровнем продукции АФК показало, что употребление наночастиц не приводит к статистически достоверному увеличению данного параметра по сравнению с группой контроля ($p = 0,65$).

Известно, что токсичность наночастиц, содержащих неорганические металлы, определяется различными молекулярными и физико-химическими механизмами, однако в первую очередь речь идет об индукции образования АФК с последующей активацией перекисного окисления липидов и повреждением клеточных мембран.

Таким образом, пероральное употребление наночастиц $GdVO_4:Eu^{3+}$ в указанной дозе не приводит к увеличению генерации АФК и развитию окислительного стресса в лейкоцитах периферической крови.

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ E407a НА ЭРИПТОЗ

Ткаченко А.С.¹, Кот Ю.Г.², Онищенко А.И.¹, Прокопюк В.Ю.¹

¹Харьковский национальный медицинский университет,
г. Харьков, Украина

²Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина,
г. Харьков, Украина

В рамках программы по переоценке безопасности употребления пищевых продуктов, Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA) собирает экспериментальные данные о токсичности пищевой добавки каррагинан (E407, E407a), которая активно используется в пищевой промышленности в качестве загустителя (EFSA-Q-number: EFSA-Q-2018-00771). Одним из современных методов оценки цитотоксичности ксенобиотиков является исследование способности индуцировать эриптоз эритроцитов, т.е. запрограммированную клеточную смерть эритроцитов, которая напоминает апоптоз ядродержащих клеток.

Целью работы была оценка влияния различных концентраций пищевой добавки E407a на процессы эриптоза в эксперименте *in vitro*.

Для изучения прямого воздействия пищевой добавки E407a (полуочищенный каррагинан) на эриптоз, аликвоты образцов крови (100 мкл), полученные от 8 интактных крыс популяции WAG, инкубировали горизонтально в 10 мл среды RPMI-1640 со стабильным глутамином (Biowest, Франция) в течение 24 часов с полуочищенным каррагинаном (5 г/л и 10 г/л) в стерильных полипропиленовых конических центрифужных пробирках объемом 15 мл. Контрольные образцы не содержали каррагинана. Интенсивность процессов эриптоза оценивали с помощью конфокальной микроскопии. При проведении эксперимента, 13 мкл суспензии эритроцитов, окрашенных аннексином-FITC (FITC Annexin V, BD Pharmingen™, США), помещали на двухлуночное предметное стекло для визуализации (Thermo Scientific, США) и покрывали покровным стеклом (ibidi, Германия). Изображения клеток получали с использованием сканирующего конфокального микроскопа «Olympus FV10i-LIV», оборудованного водно-иммерсионным объективом 60/1,2 NA. Для обработки изображений после получения изображений использовалась программа «Olympus cellSens Dimension».

Окрашивание с помощью FITC Annexin V позволяет оценить содержание фосфатидилсерина во внешнем фосфолипидном слое цитоплазматической мембраны. Транслокация фосфатидилсерина из внутреннего слоя мембраны во внешний является общепризнанным

маркером эриптоза. Установлено, что инкубация крови с каррагинаном приводит к статистически достоверному повышению количества визуализированных аннексин V-положительных эритроцитов при инкубации в концентрациях как 5 г/л, так и 10 г/л по сравнению с контролем. При этом, разница между группами с различной концентрацией E407a также была достоверной.

Таким образом, пищевая добавка E407a дозозависимо индуцирует эриптоз эритроцитов.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВОГАЛЕНОВОГО ФІТОКОМПЛЕКСА ПАГОНІВ БАГНА ЗВИЧАЙНОГО

Толмачова К.С.

Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

З давніх часів пагони Багна звичайного використовувались у народній медицині як протикашльовий засіб. Однак, на сьогоднішній день застосування пагонів Багна звичайного різко обмежене, через його отруйні властивості та здатність викликати запаморочення, нудоту, пригнічування дихання. На аптечних полицях можна побачити фасовану сировину пагонів Багна звичайного та він входить до складу фітозбору від кашлю «Фітобронхол». Інших препаратів не існує, тому є необхідність у створенні препарату на основі пагонів Багна звичайного, який буде надавати протикашльовий ефект, не маючи побічної реакції на організм.

Через те метою нашої роботи було одержати новогаленовий фітокомплекс пагонів Багна звичайного, очищений від баластних речовин за рахунок яких і проявляється побічна реакція на організм. Так, на кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом Кошового О.М. було одержано фітокомплекс, який в своєму складі має: поліфенольні сполуки, флавоноїди, моноцукри, карбонові кислоти, гідроксикоричні кислоти, терпенові сполуки та амінокислоти та проведено ряд експериментальних досліджень, в яких з'ясовано, що новогаленовий фітокомплекс пагонів Багна звичайного є малотоксичною речовиною та має протикашльовий, протизапальний, антибактеріальний, бронхолітичний ефект у дозі 50 мг/кг.

У даній роботі розповім про вивчення та результати протизапальних властивостей фітокомплексу. Дослідження проводили у віварії ННПФ з дотриманням усіх етичних норм та правил поводження з тваринами. Активність вивчали на двох моделях запалення: введення 0,1 мл 1% розчину каррагеніну та 0,1 мл 2% суспензії зимозану субплантарно щурам. Дані моделі впливають на різні механізми запалення, які проявляються і при запаленні слизової оболонки бронхіального дерева. У вогнищі запалення розвивається комплекс складних процесів взаємодії клітин запалення та біологічно активних речовин, точніше медіаторів запалення. У дослідженні виразність запальної реакції оцінювали в динаміці після індукції запалення щодо зміни обсягу лапи. Розмір набряку вимірювали за допомогою сучасного приладу плетизмометра фірми Panlab. Антиексудативну активність порівнювали по відношенню до контрольної групи, яка отримувала воду дистильовану. Також, в експерименті були

групи, які отримували препарати порівняння, такі як Диклофенак та Кверцетин.

Проведені дослідження показали, що новоленовий фітокомплекс пагонів Багна впливає на два механізми запалення, пригнічуючи утворення і циклооксигенази і ліпоксигенази. Даний фармакологічний ефект відбувається внаслідок комплексного складу біологічно-активних речовин новогаленового фітокомплексу. До того ж, новогаленовий фітокомплекс у дозі 50 мг/кг маси тіла щура на моделі зимозанового набряку перевершив дії препарату – порівняння Кверцетину. Висока протизапальна активність має місце при лікуванні органів дихання тому, що пригнічення синтезу лейкотриєнів призведе до зменшення запалення у бронхах.

Із вищесказаного можна зробити висновок, що новогаленовий фітокомплекс має виражений протизапальний ефект, який необхідний для лікування захворювань дихальних шляхів, тому що більшість хвороб пов'язані з запальним процесом органів дихання. Працюючи на два шляхи перетворення арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинних мембран в біологічно активні сполуки, фітокомплекс має переваги, бо у тучних клітинах легень синтезуються як простагландини, так і лейкотриєни, в базофилах - тільки лейкотриєни. До того ж, лейкотриєни діють на великі бронхи, агістанін, діє переважно на дрібні бронхи, викликаючи бронхоспазм.

Отже, новогаленовий фітокомплекс пагонів Багна звичайного є перспективною речовиною для створення препарату для лікування захворювань органів дихання, який окрім протикашльової, бронхолітичної, антибактеріальної дії має протизапальні властивості, що дозволить проводити патогенетичну терапію таких захворювань дихальної системи, як гострий бронхіт.

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ

Трутаєва Л.М., Цубанова Н.А.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету, м. Харків Україна

В даний час проблема захворювань печінки набирає все більшої актуальності у зв'язку з швидким розвитком хімічної і фармацевтичної галузі та широким впровадженням їх продукції в усі сфери життя людини.

Печінка-найважливіший орган травлення обмінних процесів, кровотворення, захисту організму від надлишків шкідливих речовин, підтримання в фізіологічній рівновазі факторів ендокринної та імунної регуляції, контролю діяльності серцево-судинної системи та ін.

Хвороби печінки бувають інфекційного генезу (вірусні гепатити та цирози); аутоімунні(аутоімунний гепатит, первинний біліарний цироз, первинний склерозуючий холангіт); неалкогольні та алкогольні ураження до яких відноситься стеатоз, стеатогепатит, гепатит, фіброз, цироз; велике місце займають токсичні ураження печінки (лікарські, професійні та ін.); спадкові захворювання (гемохроматоз, хвороба Вільсона); гельмінтози печінки; доброякісні та злоякісні пухлини.

Більшість з хронічних захворювань печінки протягом багатьох років протікають практично без симптомів, проявляючись виключно підвищеною стомлюваністю. При багатьох з них тільки на пізніх стадіях хвороби печінки, виникає яскрава клінічна картина: болі, жовтяниця, набряково-асцитичний синдром, важкі обмінні порушення та ін..

Патологія печінки в усьому світі займає значне місце серед причин захворюваності, зниження працездатності і смертності.

Згідно зі світовою статистикою в 2015 році на Азіатсько-Тихоокеанський регіон (в якому проживає більше половини населення світу) довелось 62,6% смертей від хвороб печінки в світі; 54,3% випадків смерті від цирозу в світі; 72,7% випадків смерті в світі через гепатоцелюлярну карциному, від алкогольної жирової хвороби печінки (20,8%), неалкогольної жирової хвороби печінки 12,1%, хронічної інфекції вірусом гепатиту С (HCV; 15,7%).

Від неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) страждає 4-24% населення в світі, приблизно 25% в західних і азіатських країнах (від світової статистики), в Сполучених Штатах Америки поширеність цього захворювання оцінюється в 24%.

Щороку в Китаї помирають від раку печінки приблизно 383000 чоловік-це 51% смертей від раку печінки в світі.

Міжнародна колаборація вчених GBD 2017 Cirrhosis, провела велике дослідження (дані якого описані в журналі The Lancet

Gastroenterology & Hepatology) за поширеністю цирозу печінки в 195 країнах світу за 17 років (з 1990 по 2017 р.р.). Вісім країн з найбільшим зростанням стандартизованого за віком показника смертності від цирозу печінки в досліджуваній період знаходилися в Східній Європі або Центральній Азії. Литва, Україна, Білорусь, Росія, Казахстан, Естонія, Латвія і Вірменія найбільша частка смертей у 2017 році була викликана алкогольними захворюваннями печінки.

У зв'язку з неконтрольованим застосуванням лікарських засобів останнім часом на одне з провідних місць серед захворювань печінки виходять лікарські ураження.

Лікарські препарати є важливою причиною пошкодження печінки і викликають до 40% випадків фульмінантної печінкової недостатності.

У Китаї був проведений ретроспективний аналіз, який тривав 5 років, у 287 пацієнтів, з діагнозом лікарські ураження печінки (ЛУП). За результатами цього аналізу західні препарати були визнані основною причиною ЛУП, на їх частку припадало 163 з 287 пацієнтів з ЛУП (56,79%) в дослідженні. Серед західної медицини протитуберкульозні препарати були найвищою причиною (18,47%, 53 пацієнта) ЛУП, антибіотики (18 пацієнтів, 6,27%) і антитиреоїдні препарати (18 пацієнтів, 6,27%) також увійшли в число основних причин ЛУП. Гепатоцелюлярний гепатит був переважаючим серед ЛУП.

Лікарські ураження печінки серйозна проблема для практичної медицини. І пов'язана з тим, що у вільному доступі для населення в аптеках з'явилася маса безрецептурних препаратів, а інформація про можливі побічні дії не завжди доноситься в належному обсязі до широкої аудиторії. Наприклад, парацетамол, який входить до складу поширених і активно рекламованих засобів від застуди та грипу, має токсичний ефект і може стати причиною лікарського ураження печінки при частому і неконтрольованому застосуванні. А при одночасному застосуванні парацетамолу з алкоголем, ризик отримати лікарське ураження печінки зростає багаторазово.

На сьогоднішній день найбільш безпечними методами лікування є фітотерапія, при якій основними є лікарські засоби рослинного походження, в яких міститься комплекс біологічно активних речовин з рослини або окремої її частини.

Класична фітотерапія - це прародителька сучасної фармакотерапії, яка була заснована на вивченні механізмів дії хімічних складових компонентів лікарських рослин, створення можливостей їх виділення та синтезу.

Ефективність фітотерапії може бути досягнута якщо використовувати її за показаннями, реально оцінюючи її можливості з основних напрямків (етіотропна, патогенетична або симптоматична терапія).

Фітотерапія має свої характерні особливості: поступовий, повільний розвиток терапевтичного ефекту, м'яка, помірна дія, можливе тривале застосування, відсутність побічних ефектів, сумісність з іншими препаратами і між собою.

Останнім часом особливу увагу привертають комбіновані лікарські засоби рослинного походження, з високою терапевтичною дією обумовленою вмістом в них багатокomпонентного комплексу біологічно-активних речовин (БАР).

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПІДБІЛУ ЗВИЧАЙНОГО ТА МОЖЛИВИХ ДОМІШОК

Туркевич Ю.Ю., Водославський В.М.
Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна

Підбіл звичайний або мати-й-мачуха (*Tussilago farfara* L.) – багаторічна трав'яниста рослина родини Айстрові (*Asteraceae*). Вид характеризується голарктичним типом ареалу, зростає по всій Україні, особливо в лісовій зоні, в Степу – зрідка. У Лісостепу та Степу зростає переважно по берегах малих річок, вологих схилах, як бур'ян на полях і городах. У Карпатах – по берегах річок, в горах надає перевагу схилам південної експозиції. Мати-й-мачуха – добра силосна рослина, а також ранній довгоквітучий медонос, що дає багато нектару і пилку.

У науковій медицині листя підбілу застосовують як відхаркувальний і пом'якшувачий засіб. Вживають внутрішньо у вигляді відварів, а також у складі грудних і потогінних чаїв. Зовнішньо вживають у вигляді припарок як пом'якшувачий, дезінфікуючий і протизапальний засіб.

Метою роботи було встановлення відмітних діагностичних ознак підбілу звичайного та можливих домішок.

Для дослідження використовували повітряно-суху рослинну сировину. Вивчення ознак морфологічної будови проводили за вимогами ДФУ.

Підбіл звичайний (*Tussilago farfara*): прикореневі листки – круглясто-серцеподібні, зверху зелені, голі, знизу біло-повстисті з трьома пучками жилок, які відходять віялом; стеблові листки – лускоподібні, яйцеподібно-ланцетоподібні, бурувато-червонуваті; кошики з циліндричною обгорткою та золотисто-жовтими квітками, поодинокі на верхівках стебла.

Лопух павутинчастий (*Arctium tomentosum*): прикореневі листки – овально-округлі, цілокраї, з кутовим жилкуванням і головною жилкою, утворюють прикореневу розетку в перший рік життя; стеблові листки – серцеподібні з зубчастим краєм, зверху зелені, знизу – густо павутинчасто-повстисті, з золотистими залозками; кошики великі кулясті (3-4 см у діаметрі) з трубчастих, двостатевих, червоно-фіолетових квіток, зібрані в щиткоподібні суцвіття.

Кремена біла (*Petasites album*): прикореневі листки – кулясто-яйцеподібні, зверху яскраво зелені, знизу сірувато-шерстисто-повстисті, жилкування перисте; стеблові листки – лускоподібні, видовжено-яйцеподібні; кошики з дзвоникоподібною обгорткою і жовтувато-білими квітками, зібрані в двостатевих екземплярів у густі волоті, в жіночих – у щитки.

Кремена повстиста (*Petasitespurius*): прикореневі листки –трикутно-серцеподібні, зверху з шерстистими жмутами, знизу сніжно-біло-повстисті, жилкування перисте; стеблові листки – лускоподібні, широко-ланцетоподібні; кошики з дзвоникоподібною обгорткою і білими або жовтуватими квітками, зібрані в двостатевих екземплярів у волоті, в жіночих - у щитки.

Кремена гібридна (*Petasiteshybridus*): прикореневі листки –круглясто-яйцеподібні, зверху жмутисто-павутинчасті (пізніше майже голі), знизу сірувато-павутинчасто-шерстисті, жилкування перисте; стеблові листки – лускоподібні, широко-яйцеподібні; кошики з дзвоникоподібною обгорткою і бруднувато-червонуватими квітками, зібрані в двостатевих екземплярів у густі китиці, в жіночих - у негусті китиці.

В результаті проведених досліджень підбілу звичайного встановлено основні діагностичні ознаки, які будуть використані для стандартизації сировини.

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МЕДГЕРМА НА СЕРОТОНИНЭРГИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ

Тымчишин О.Л.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Одним из перспективных направлений поиска новых лекарств, является их прицельный синтез на базе веществ, которые хорошо известны своими фармакологическими эффектами. На кафедре общей химии и полимеров Одесского национального университета имени И. И. Мечникова было целенаправленно создано новое биологически активное вещество (БАВ) на основе германиевых солей дифосфоновых кислот с эссенциальным микроэлементом купрумом - купрум-оксиэтилидендифосфогерманат (под рабочим названием медгерм).

Цель работы - изучить особенности влияния медгерма на серотонинэргическую передачу.

Предшественник серотонина - 5-окситриптофан вызывает стимуляцию центральных серотониновых рецепторов. Это приводит к развитию у мышей феномена «встряхивания головы» (кивки).

Исследование проведено на 2 группах нелинейных мышей массой 18-22 г ($n = 6$). Животные заранее размещались в клетках. Мышам I (контрольной) группы вводили внутривентриально (в/б) 0,9% раствор хлорида натрия, животным II группы в/б вводили раствор медгерма дозой $1/80$ ЛД₅₀, которая в процессе предыдущих экспериментов оказалась наиболее интересной в плане дальнейшего изучения нейротропного действия. Через 30 мин всем животным подкожно (п/к) вводили раствор 5-окситриптофана (MerckKGaA, Германия) из расчета 300 мг/кг и сразу учитывали количество встряхиваний головы в течение первых и последующих 10 мин. Это связано с тем, что действие 5-окситриптофана с течением времени может увеличиваться.

В первые 10 мин количество встряхиваний головы было в 1,7 раз меньше, чем в последующие 10 мин.

На фоне введения медгерма дозой $1/80$ ЛД₅₀ установлено, что количество встряхиваний головы в мышей увеличивалось. Так, в первые 10 мин количество встряхиваний головы в мышей увеличилось в 1,49 раза, а в последующие 10 мин в 2,14 раза.

Таким образом, медгерм дозой $1/80$ ЛД₅₀ осуществлял синергическое взаимодействие с предшественником серотонина 5-окситриптофаном, что свидетельствует о миметическом влиянии медгерма на центральную серотонинэргическую передачу.

МІСЦЕ ІНГІБІТОРІВ РЕАБСОРБЦІЇ ГЛЮКОЗИ В ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Филимоненко В.П.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Цукровий діабет (ЦД) – найбільш поширене хронічне ендокринно-метаболічне захворювання, яке залишається однією з найглобальніших хвороб людства. ЦД – прогресуюче захворювання, яке супроводжується розвитком мікро- та макроангіопатій, що спричинюють високу ступінь інвалідності та смертності хворих. Тому розробка, дослідження та наліз засобів корекції порушень за ЦД є вкрай актуальними.

Головним напрямом фармакотерапії ЦД є досягнення нормоглікемії та лікування супутніх ускладнень. Арсенал цукрознижувальних препаратів досить широкий (100-300 лікарських засобів у різних країнах) і включає різні за хімічною природою та механізмом дії групи речовин, починаючи з фітопрепаратів, бігуанідів, похідних сульфонілсечовини, тiazолідиндіонів, інгібіторів α -глюкозидази, інсулінів та завершуючи інкретиноміметиками та інгібіторами реабсорбції глюкози.

Інгібітори натрійзалежногкотранспортера глюкози 2-го типу (НЗГКТ-2, SGLT2) – гліфлозини – з'явилися в клінічній практиці менше десятиліття тому, хоча перший з них, флоризин, був виділений з кори яблуні ще у 1835 році і застосовувався як жарознижуючий засіб при малярії. Його антидіабетичні властивості дослідили лише в кінці ХХ століття.

Для лікування ЦД 2-го типу у Європі першим з синтетичних гліфлозинів було ухвалено призначення дапагліфлозину у 2012 р. Наступного року у США санкціоновано застосування канагліфлозину, а в 2014 р. – дапагліфлозину для контролю рівня глікемії у дорослих хворих на ЦД 2-го типу. Більше того, Комітетом із лікарських засобів для медичного застосування Європейської агенції лікарських препаратів схвалено дапагліфлозин для застосування у пацієнтів з ЦД 1 типу та індексом маси тіла ≥ 27 кг/м як доповнення до інсуліну, коли сам інсулін не забезпечує достатнього глікемічного контролю, попри оптимальну інсулінотерапію. Насьогодні перелік представників групи інгібіторів НЗГКТ-2 значно розширився: емпагліфлозин, ертугліфлозин, іпрагліфлозин, лузегліфлозин, тофогліфлозин, сотагліфлозин.

В Україні з 2016-2019 років зареєстровано 2 монопрепарати: Джардінс (емпагліфлозин, Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина з 2016 р.), Форксіга (дапагліфлозину пропандіолу моногідрат, Астра Зенека АБ, Швеція, з 2018 р.), та 3 комбінованих препарати: Сінджарді (емпагліфлозин та метформіну гідрохлорид, Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина, з 2017 р.), Кутерн (саксагліптину гідрохлорид та дапагліфлозину пропандіол, Астра Зенека АБ, Швеція, з 2019 р.),

Ксігдуопролонг (дапагліфлозину пропандіол та метформіну гідрохлорид, Астра Зенека АБ, Швеція, з 2017 р.).

Гліфлозини є оборотними і льнодіючими і селективними конкурентними інгібіторами НЗГКТ-2, який відповідає за реабсорбцію 90% глюкози в проксимальних канальцях нирок. Підсилюючи екскрецію глюкози, гліфлозини знижують рівень глюкози в плазмі крові. При цьому механізм їх дії не залежить від функції β -клітин та шляху дії інсуліну, що сприяє зниженню ризику гіпоглікемії. Крім того, виділення глюкози з сечею спричиняє втрату калорій, що супроводжується зниженням об'єму жирової тканини і зменшенням маси тіла. Глюкозурія, що спостерігається при застосуванні гліфлозинів, супроводжується підвищеним діурезом, що може сприяти довготривалому і помірному зниженню артеріального тиску. У клінічних дослідженнях було доведено статистично значуще зниження глікозильованого гемоглобіну, зменшення концентрації глюкози плазми натще, а також зниження артеріального тиску і маси тіла.

Глюкозурія, натрійурез та осмотичний діурез, що спостерігаються при застосуванні даних речовин, сприяють покращенню серцево-судинних прогнозів. Результати великомасштабних рандомізованих клінічних досліджень застосування гліфлозинів продемонстрували значне зниження серцево-судинної смертності та загальної смертності у пацієнтів із ЦД 2 типу. Зокрема, у дослідженні EMPA-REGOUTCOME дапагліфлозин знизив серцево-судинну смертність на 38% (вже через 2 місяці) та ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності на 35% через 1-2 доби. Крім того, показано, що інгібітори НЗГКТ-2 (особливо дапагліфлозин) виявляють унікальні плейотропні кардіоваскулярні властивості, тобто безпосередньо впливають на функціональну активність кардіоміоцитів та епікардіальної жирової тканини, а також на стан симпатичної нервової системи.

Інгібітори реабсорбції глюкози також мають значний нефропротекторний ефект, і в комбінації з блокаторами ренін-ангіотензинової системи також можуть використовуватися для кращого захисту нирок, подовжуючи життя. Показано, що дапагліфлозин знижує прогресування нефропатії на 38%. У пацієнтів з вихідною макроальбумінурією емплагліфлозин істотно частіше в порівнянні з плацебо приводив до стійкої нормо-або мікроальбумінурії.

Таким чином, інгібітори реабсорбції глюкози – новий перспективний напрям корекції порушень при цукровому діабеті. З численними сприятливими серцево-судинними ефектами та нефропротекторним впливом гліфлозинів пов'язують великі надії у лікуванні хронічної серцевої недостатності у хворих з цукровим діабетом 2-го типу, а також без нього.

АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСУ ГЛІКОЗИДІВ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК З ЛИСТЯ БРУСНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ В КОМБІНАЦІЇ З АМІНОКИСЛОТОЮ АРГІНІН

Цеменко К.В.

Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) – одні з найбільш поширених інфекцій, які широко зустрічаються в амбулаторній і внутрішньолікарняній практиці. Кожен рік в світі реєструється більше 150 млн випадків інфекцій сечовивідних шляхів. У США з приводу ІСШ реєструється близько 7 000000 звернень до лікаря в рік, з них понад 2 мільйони відвідувань з приводу циститу.

Одним із клінічних симптомів ІСШ є гострий больовий синдром. Тому для препаратів, призначених для корекції цієї патології, наявність аналгетичної дії є важливою. Прийом анальгетиків і нестероїдних протизапальних препаратів в якості аналгетиків (аспірин, диклофенак, ібупрофен, індометацин) супроводжується побічними ефектами, в першу чергу, з боку ШКТ. Тому на сьогодні пошук несинтетичних лікарських засобів з мінімальним ризиком виникнення побічних ефектів є актуальним завданням. Практичний інтерес в лікуванні неускладнених ІСШ представляє застосування фітопрепаратів з використанням екстрактів брусниці (*Vaccinium vitis-idaea*). Для вивчення механізмів периферичної аналгетичної дії комплексу глікозидів фенольних сполук з листя брусниці звичайної в комбінації з амінокислотою аргінін використовували модель «оцтовокислих корчів», яка дозволяє виявити аналгетичний ефект, пов'язаний із пригніченням біохімічних альгогенів: кінінів, простагландинів, біогенних амінів, виділення яких викликане оцтовою кислотою. Аналгетичну активність даного комплексу оцінювали за здатністю зменшувати кількість корчів у порівнянні з контрольними тваринами. Аналіз отриманих результатів свідчить про здатність КГФА у дозі 100 мг/кг вірогідно зменшувати кількість корчів у мишей у порівнянні з контрольною групою.

ДИГОКСИН У СУБКАРДІОТОНІЧНИХ ДОЗАХ ПОТЕНЦІЮЄ АНТИКОНВУЛЬСИВНИЙ ЕФЕКТ КЛАСИЧНИХ ПРОТІЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА БАЗОВИХ МОДЕЛЯХ ПЕРВИННО-ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ СУДОМ

Цивунін В.В., Штриголь С.Ю., Міщенко М.В., Капелька І.Г.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Поширеність епілепсії у світовій популяції, а також великий відсоток поліфармакорезистентних форм (особливо у дитячому віці – до 30%) обумовлюють актуальність розробки нових підходів до лікування, зокрема, використання у базових схемах терапії поряд із класичними антиконвульсантами препаратів, що мають не притаманні відомим протиепілептичним засобам (ПЕЗ) механізми дії та здатні подолати фармакорезистентність. Перспективною мішенню для впливу на епілептичну готовність головного мозку є фермент Na^+, K^+ -АТФаза, що забезпечує мембранний потенціал нейронів. Утім, інформація щодо впливу відомих протиепілептичних препаратів (у тому числі найновітніших) на активність Na^+, K^+ -АТФази є вкрай обмеженою. Із впливом на активність Na^+, K^+ -АТФази пов'язують протисудомний ефект серцевого глікозиду дигоксину. Встановлено, що дигоксин здатен впливати на мембранний потенціал не лише кардіоміоцитів, але й нейронів завдяки ліпофільним властивостям та здатності долати гематоенцефалічний бар'єр. Крім того, серцевому глікозидові притаманна дозозалежність дії – у кардіотонічних терапевтичних і токсичних дозах він блокує Na^+, K^+ -АТФазу, тимчасом як у низьких (субкардіотонічних) дозах дигоксин підвищує активність ферменту. Хоча протиепілептичний потенціал монотерапії дигоксином недостатньо високий, верифіковано посилення ефективності лікування епілепсії за додавання до схем терапії класичними антиконвульсантами низьких доз серцевого глікозиду. Однак залишаються невідомими оптимальні сполучення класичних антиконвульсантів та дигоксину за окремих форм епілепсії, дозовий режим, механізми взаємодії, а також нові мішені фармакотерапевтичного впливу на судомний синдром.

Метою роботи було з'ясування особливостей впливу низьких доз дигоксину на виразність антиконвульсивного ефекту семи класичних ПЕЗ – вальпроату натрію, леветирацетаму, топірамату, фенобарбіталу, клоназепаму, карбамазепіну та ламотриджину – на базових скринінгових моделях первинно-генералізованих судом у мишей.

Робота виконана в рамках фундаментального наукового дослідження Міністерства охорони здоров'я України, що виконується за рахунок коштів Державного бюджету України № 0120U102460 «Обґрунтування

вдосконалення лікування поліфармакорезистентної епілепсії шляхом комбінованого використання класичних антиконвульсантів з іншими препаратами» (Наказ МОЗ України № 509 від 24.02.2020 р.). Експерименти проведено на білих рандомбредних мишах самцях масою 18-22 г на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету. Антиконвульсивні властивості комбінацій класичних ПЕЗ з дигоксином вивчали на базових моделях судом із різним патогенезом, спричинених пентилентетразолом та максимальним електрошоком (МЕШ). Обрані моделі якісно відрізняються за патогенезом та проявами судомних нападів. Тварин випадковим чином розподіляли на групи: 1 група – контроль (неліковані судом), 2 група – тварини з модельними судомами, що отримували дигоксин, решта груп – тварини із судомами, яким вводили класичні ПЕЗ, а також їх комбінації з дигоксином. ПЕЗ вводили однократно внутрішньошлунково (в/ш) в умовно ефективній (ED_{50}) та субефективній ($1/2 ED_{50}$) дозах за 30 хв до моделювання судом: вальпроат натрію та топірамаат – у дозах відповідно 300 та 150 мг/кг; леветирацетам – 100 та 50 мг/кг; фенобарбітал – 20 та 10 мг/кг; клоназепам – 0,1 та 0,05 мг/кг; карбамазепін – 125 та 62,5 мг/кг; ламотриджин – 25 та 12,5 мг/кг. Дигоксин вводили однократно підшкірно (п/ш) у дозі 0,8 мг/кг ($1/10 LD_{50}$) за 10-15 хв до індукції судом. Тварини групи контролю отримували в/ш воду очищену у відповідному об'ємі (0,1 мл на 10 г маси). Пентилентетразол у вигляді водного розчину в дозі 80 мг/кг вводили тваринам підшкірно. МЕШ відтворювали шляхом пропускання електричного струму зі сталими характеристиками (сила – 50 мА, частота – 50 Гц) через мідні корнеальні електроди протягом 0,2 с.

Встановлено, що дигоксин у субкардіотонічній дозі виразно потенціює антиконвульсивний ефект усіх без винятку класичних ПЕЗ як за умов пентилентетразолових судом – базовій судомній моделі з добре відомим ГАМК-негативним механізмом, так і за умов електроіндукованих судом, що базуються на індукції мембранних струмів натрію. Встановлено також, що сумісне застосування дигоксину з карбамазепіном та ламотриджином у субефективних дозах забезпечує виразну протисудомну дію на моделі пентилентетразолових судом навіть за відсутності ефекту вищезгаданих класичних антиконвульсантів як у субефективних, так і в умовно ефективних дозах. Доведено, що дигоксин посилює дію вальпроату натрію, топірамаату, фенобарбіталу, карбамазепіну та ламотриджину, забезпечуючи виразний захисний ефект їх субефективних доз на моделі судом, індукованих МЕШ.

Модуляція дигоксином ефектів ПЕЗ з невідповідними щодо використаної судомної моделі механізмами дії (зокрема, карбамазепіну та

ламотриджину на моделі пентилентетразолових судом, а також леветирацетаму та клоназепаму на моделі МЕС) значно збільшує терапевтичний потенціал класичних антиконвульсантів навіть у ситуації неповного контролю судом, що є підґрунтям для використання низьких доз серцевого глікозиду при поліфармакорезистентній епілепсії.

Отже, на базових моделях первинно-генералізованих судом у мишей встановлено, що дигоксин у низькій дозі значно посилює дію класичних ПЕЗ, забезпечуючи виразний захисний ефект їх субефективних доз. Це дає підставу припустити, що дигоксин може бути цінним компонентом комплексної фармакотерапії епілепсії, оскільки дозволяє знизити дози класичних антиконвульсантів із відповідним зниженням ризику побічної дії без зменшення ефективності лікування.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИНАБРЯКОВОЇ АКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО РОСЛИННОГО ЗАСОБУ ІЗ ПРОТИАЛЕРГІЧНОЮ ДІЄЮ

Чернявські Е.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Алергічні набряки розвиваються за умов попередньої сенсibilізації у відповідь на повторне потрапляння алергену. Виявляються алергічні набряки з гіперергічним запаленням у вигляді кропивниці, алергічного висипу, значною набряклістю та (або) пастозністю. Основну роль у патогенезі алергічних набряків надають утворенню імунних комплексів, які призводять до руйнування (пошкодження) клітин, утворення біологічно активних речовин і як результат збільшення проникності кровоносних судин.

Сучасні антигістамінні засоби, впливають на рівень гістаміну, але не чинять капіляропротекторної та відповідно цитопротекторної дії, що є важливим у лікуванні різних алергічних. Також, слід зазначити, що пацієнтам із алергічним анамнезом не призначають антигістамінні ліки, як превентивний засіб, навіть у сезони із підвищеною алергогенністю (наприклад цвітіння амброзії).

Також, слід зазначити, що препарати, механізм дії яких полягає у блокуванні H₁-рецепторів гістаміну першого покоління - це класичні блокатори із низькою селективністю до H₁-рецепторів гістаміну, що і обумовлює виражений седативний ефект (наприклад, димедрол, супрастин, тавегіл). Більш селективними є препарати другого покоління, антагоністів периферичних H₁ гістамінових рецепторів, це такі лікарські препарати як лоратадин, астемізол, цетиризин, вони широко використовуються для лікування алергічних захворювань. Однак, слід зазначити, що H₁-блокатори мають цілу низку небажаних ефектів, наприклад першого покоління – седативний ефект; другого покоління небажано застосовувати при захворюваннях печінки і / або нирок що, безумовно, обмежує їх застосування.

На сьогоднішній день, не зареєстровано антигістамінного засобу, який би не мав протипоказань та побічної дії. Важливим є факт, повної відсутності оригінального антиалергічного препарату, всі зареєстровані антигістамінні ліки 1 та 2 покоління, це виключно генеричні форми українського виробництва, або оригінальні закордонні лікарські препарати. Це обумовлює актуальність пошуку, розробки та вивчення оригінального вітчизняного фітопрепарату із антиалергічною дією. Додатковим аспектом необхідності такої розробки є те, що для фітозасобів, із помірною антиалергічною дією, превентивне призначення може бути клінічно обґрунтованим.

Вченими НФаУ, було розроблено новий комбінований рослинний засіб із протиалергічною дією, під умовною назвою «Десенфіт», який містить

стандартизовані екстракти *Bidens tripartite*, *Calendula officinalis*, *Grategus sanguinea*.

Метою дослідження було вивчення протинабрякову дії засобу Десенфіт, на моделі зимозанового набряку у щурів.

Зимозановий набряк було відтворено за стандартною методикою. Протинабрякову активність фітозасобу Десенфіт та препаратів порівняння оцінювали за спроможністю знижувати набряк відносно групи контрольної патології. У якості референс препаратів були обрані кверцетин, як засіб із доведеною дією за умов зимозанового набряку та левоцетиризин (антигістамінний препарат останнього покоління).

За результатами проведеного дослідження, встановлено, що Десенфіт виявляє потужну протинабрякову дію, яка особливо виражена у % у перші дві години зимозанового набряку.

Механізм протинабрякової дії реалізується ймовірно за рахунок капіляропротекторної дії біологічно активних речовин, що входять до стандартизованих екстрактів *Bidens tripartite*, *Calendula officinalis*, *Grategus sanguinea*.

Як відомо екстракт глоду містить понад 150 речовин - каротиноїди, дубильні речовини, жирні олії, пектини, монотерпеноїд, тритерпенові і флавоноїдної глікозиди, ситостерин, холін, цукри, вітаміни, стероїди, сесквітерпеноїди, лігнани, гідроксіціннамичну кислоту, органічні кислоти, флаванокумарини кратегусини А і В. З поліфенолів визначені епікатехін, проціанідини В2, В5, С1, гіперозид, ізокверцетин і хлорогенова кислота.

Кілька ключових досліджень показали, що механізм реалізації капіляропротекторного, та як наслідок протинабрякового ефекту біофлавоноїдів екстракту глоду, реалізується за рахунок антиоксидантної дії. Рутин, ізокверцетин та хлорогенова кислота відновлює дію ендогенної антиоксидантної системи за рахунок збільшення вмісту відновленого глутатіону та запобіганню індукованому H₂O₂ апоптозу через регулювання активних форм кисню.

За протинабряковою дією Десенфіт достовірно перевищує дію кверцетину ($p < 0,05$) та левоцетиризину ($p < 0,01$).

Висновки. Новий комбінований рослинний засіб із протиалергічною дією, під умовною назвою Десенфіт, який містить стандартизовані екстракти *Bidens tripartite*, *Calendula officinalis*, *Grategus sanguinea* має виражену протинабрякову дію на тлі зимозанового набряку у щурів. Антиексудативна активність засобу Десенфіт вірогідно перевищує ефективність кверцетину та левоцетиризину.

УЛЬТРАСТРУКТУРА ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ КРОВОНОСНИХ КАПІЛЯРІВ МІОКАРДА СТАРИХ ЩУРІВ З АЛІМЕНТАРНИМ ОЖІРІННЯМ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТУ КОРДОВОЇ КРОВІ ЛЮДИНИ

Чернявська О.О., Бабійчук В.Г., Мамонтов В.В.

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків, Україна

Ожиріння – це патологічний стан, що характеризується хронічним прогресуючим порушенням обміну речовин, і як наслідок, надлишковим накопиченням жирової тканини, що призводить до збільшення маси тіла. Найбільш несприятливим в прогностичному плані є ожиріння з первинним (аліментарним) фактором патогенезу, що зустрічається в 70–85% випадків. Захворювання розвивається внаслідок надлишкового рівня споживання калорій, що перевищує витрати енергії. Слід зазначити, що вікове зниження фізичної активності і тонусу симпатичної нервової системи призводить до уповільнення метаболізму, що сприяє надмірному накопиченню жирової тканини у літніх людей. При аліментарному ожирінні (АО) відбуваються метаболічні, дисгормональні, гемодинамічні зміни в організмі, які впливають на серцевий м'яз, викликаючи його структурні і функціональні зміни.

Наукові відкриття останніх десятиліть в області біології і медицини доводять високу медико-біологічну цінність кордової крові, як важливого джерела біологічно активних речовин і стовбурових клітин, які успішно використовуються при лікуванні різного роду патологічних станів, в тому числі і серцево судинних захворювань, часто супроводжуваних АО. Метою роботи було оцінити ультраструктурну архітектоніку судин серця старих експериментальних тварин з моделлю АО після введення кріоконсервованих ядермісних клітин кордової крові (кЯВК КК) людини.

Дослідження виконані на білих 24-х місячних безпородних щурах-самцях. Тварини були розділені на 3 підгрупи: контрольні (інтактні) щури; щури з моделлю АО; щури з АО на тлі введення кЯВК КК.

АО моделювали за методикою В.Г. Баранова, шляхом утримання тварин на гіперкалорійному раціоні. Наявність ожиріння визначали по достовірному збільшенню ваго-ростового показника – індексу Лі, який розраховується за формулою:

$$\frac{3\sqrt{\text{вага тіла (в грамах)}}}{\text{довжина від носа до анального отвору, (в см)}} \times 1000 \text{ (відн. од)}$$

Величин

а індексу більше 300 відн.од. свідчить про наявність АО.

Дослідним тваринам з АО внутрішньочеревно одноразово вводили препарат кЯВК КК людини, отриманий в кріобанку ІПКіК НАН України.

Розморожений препарат кЯВК КК представляв собою суспензію кріоконсервованих ЯВК (в тому числі і стовбурових) в аутоплазмі КК з концентрацією стовбурових CD34+–клітин $(2-4) \times 10^5$ в 1 мл. Розморожені ЯВК КК вводили в дозі 3×10^5 CD34+–клітин в розрахунку на кілограм маси тіла тварини. Препарат доводили до об'єму 1 мл аутоплазмою КК. Контрольним тваринам проводили аналогічні маніпуляції з використанням фізіологічного розчину об'ємом 1 мл.

Тварин усіх підгруп виводили з експерименту шляхом декапітації на 7-му та 30-ту добу після введення кЯВК КК. Для вивчення ультрамікроскопічних перебудов у ендотеліоцитах кровоносних капілярів міокарда використовували метод трансмісійної електронної мікроскопії.

Виявлені при електронно-мікроскопічному дослідженні результати показали, що для субмікроскопічної архітектоніки органел ендотеліальних клітин міокарда старих щурів контрольної групи була характерна наявність сильно набряклих мітохондрій з розрихленими зовнішніми мембранами і кристами, що свідчило про розвиток мітохондріальної недостатності.

Електронно-мікроскопічне дослідження ендотеліоцитів кровоносних капілярів міокарда старих щурів з АО встановило наявність яскраво виражених дистрофічних і деструктивних змін їх органел. Розвивалися катаболічні процеси, про що свідчила поява в цитоплазмі великої кількості включень ліпідів, ліпофусцину і вторинних лізосом. Знижувалася метаболічна активність серцевого м'яза в результаті мітохондріальної дисфункції.

Таким чином, виявлені при електронно-мікроскопічному дослідженні деструктивно-дистрофічні перебудови субмікроскопічної архітектоніки органел ендотеліальних клітин показали наявність сильно набряклих мітохондрій з розрихленими зовнішніми мембранами і кристами, що свідчило про розвиток мітохондріальної недостатності.

Ендотеліальні клітини старих тварин з АО через тиждень після введення кЯВК КК мали електронно-прозору цитоплазму. Їх ядра містили конденсований хроматин, що характеризувався високою електронною щільністю. Ядерна мембрана утворювала глибокі інвагінації і мала осередки лізису. Мітохондрії були дрібні, з просвітленим матриксом. У цитоплазмі відростків ендотеліоцитів виявлялася велика кількість мікропіноцитозних бульбашок.

Через місяць після введення старим щурам з АО кЯВК КК в ультраструктурі ендотеліоцитів кровоносних капілярів міокарда зберігалися дистрофічні зміни, які за глибиною і ступенем вираженості знаходилися в межах фізіологічної компенсації. Ядра були заповнені конденсованим хроматином. Мітохондрії з дрібнозернистим матриксом

середньої електронної щільності сильно набрякали. На розширених мембранах цистерн ЕПР були присутні рибосоми. У деяких ендотеліоцитах виявлялися включення ліпідів і лізис ядерної мембрани. В просвіті капіляра розташовувалися еритроцити та детрит дегенеративно змінених органел. У цитоплазмі відростків ендотеліальних клітин виявлялися мікропіноцитозні бульбашки.

Таким чином, субмікроскопічні перебудови органел ендотеліоцитів кровоносних капілярів міокарда старих щурів з моделлю АО після введення кЯВК КК свідчили про підвищення їх скоротливої здатності, пов'язаної з адаптаційними перебудовами мітохондрій. Структурно це підтверджувалося зменшенням ступеня набухання мітохондрій, збільшенням кількості крист в них. Зростала метаболічна і репаративна активність цих клітин за рахунок збільшення числа рибосом, полісом і гранул глікогену, а також зниження кількості включень ліпідів, ліпофусцину і вторинних лізосом. Крім того практично були відсутні тотальні руйнування внутрішньоклітинних мембран. У цитоплазмі відростків ендотеліальних клітин зростало число мікропіноцитозних бульбашок, що є ознакою активації трансцелюлярного транспорту речовин і електролітів через капілярну стінку.

ПОШУК ПРОТИВІРУСНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ COVID-19

Чечотіна С.Ю., Луценко Р.В., Сидоренко А.Г.,

Дев'яткіна Т.О., Мариняк Д. К.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

В умовах, коли COVID-19 продовжує швидко поширюватися по всьому світу, актуальним є пошук противірусних препаратів. Стратегія розробки методів лікування COVID-19 можлива в двох напрямках: пошук лікарських засобів з прямим таргетним механізмом дії на вірус або дослідження ефективності вже існуючих противірусних лікарських засобів. SARS-CoV-2 – одноланцюговий РНК-вірус, укритий оболонкою, котрий спричиняє захворювання COVID-19; він є наднебезпечним, адже швидко поширюється, має значні показники летальних випадків, особливо серед пацієнтів похилого віку та хворих, які страждають на супутні захворювання, що супроводжуються пригніченням імунітету, а також респіраторні хвороби та цукровий діабет. На сьогодні немає специфічної противірусної терапії цієї інфекції. Після епідемії тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS) та близькосхідного респіраторного синдрому (MERS) були спрямовані великі зусилля на розробку нових противірусних препаратів, які б діяли на протеази, полімерази, метилтрансферази та білки злиття CoV, проте жоден із них не продемонстрував ефективність у клінічних випробуваннях. Противірусні препарати блокують розмноження вірусу або запобігають його проникненню в легені. У боротьбі з новим коронавірусом найлогічнішим є перевірити передусім ті препарати, дія котрих на інші коронавіруси вже доведена. Адже і SARS, і MERS спричиняються коронавірусами. Новий збудник SARS-CoV-2 вважається видозміненим варіантом збудника SARS, який призвів до епідемії у 2002-2003 роках. Тоді науковці експериментально довели, що проти цього агресивного коронавірусу діє препарат Remdesivir, що його американська компанія Gilead Sciences розробила для лікування лихоманки Ебола. Ремдесивір є проліками, та метаболізується в організмі до своєї активної форми GS-441524, який є нуклеозидним аналогом, що інгібує РНК-полімерази, та блокує коректування геному вірусною екзорибонуклеазою, що спричинює зниження вироблення вірусної РНК. Відомо, що ремдесивір спричинює інгібування РНК-полімерази вірусу гарячки Ебола шляхом обриву ланцюга РНК. У США та Китаї ремдесивір проходить стадію клінічних досліджень на його ефективність у боротьбі проти COVID-19. У рамках концепції науково-дослідної роботи ВООЗ (WHO R&D Blueprint) в неформальній консультації щодо визначення пріоритетності терапевтичних агентів-кандидатів для використання при COVID-19

ремдесивір було визначено найбільш перспективним кандидатом. Особливу увагу привернув до себе японський протигрипозний препарат Avigan. Цей засіб містить синтетичну противірусну активну речовину фавіпіравір або T-705, яка ще 2014 року була дозволена для використання в Японії, а нещодавно також у Китаї. Її розробили в лабораторіях фармацевтичного підрозділу японського холдингу Fujifilm. Цей лікарський засіб використовують у випадку тяжких форм пташиного грипу А (H5N1 та H7N9). У 2014 року фавіпіравір успішно застосували також проти лихоманки Ебола. Цей засіб є похідним піразінкарбоксаміду з активністю щодо вірусів РНК, перетворюється на похідне рибофуранозилтрифосфату ферментами-хазяїна і вибірково інгібує вірусну грипозну РНК-залежну РНК-полімеразу. Відповідно до міжнародних даних реальної медичної практики фавіпіравір призначається для лікування COVID-19 off-label, тобто за показанням, яке відсутнє в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Для терапії COVID-19 було запропоновано використовувати деякі антиретровірусні препарати. Лопінавір-ритонавір – це комбінація інгібіторів протеази для лікування ВІЛ-інфекції. Препарат має противірусну активність *in vitro* щодо β -коронавірусів, таких як SARS-CoV і MERS-CoV. Відносно противірусного препарату широкого спектру дії рибавірину є дані, отримані *in vitro*, про його активність щодо SARS-CoV-2. Таким чином, пошук противірусних препаратів для лікування COVID-19 триває. ВООЗ зазначає, що наразі немає жодних доказів, які б рекомендували будь-яке специфічне лікування проти COVID-19 для пацієнтів із підтвердженим COVID-19.

ЗАСТОСУВАННЯ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ХРОНІЧНІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Чиж Ю.О., Марченко Л.М., Рєпін М.В., Говоруха Т.П., Строна В.І.
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків, Україна

Ниркова недостатність є одним з найбільш серйозних захворювань організму, що важко діагностується на початковому етапі свого розвитку. Не дивлячись на значні досягнення у вивченні етіології і патогенезу, профілактики і лікування, ниркова недостатність залишається однією з найбільш актуальних медичних проблем. Дані літератури свідчать про складність патогенезу ниркового захворювання, що виявляється в зміні морфологічних і функціональних показників нирок, дистрофічних явищах в печінці, міокарді, легенях, дисфункції ендотелію. Виходячи зі значної складності лікування ниркової недостатності, провідним напрямом залишається профілактичний, що включає розробку доступних методів відновної корекції функції нирок.

При формуванні ниркової недостатності відбувається розвиток істотно виражених структурних змін, які можливо мінімізувати за рахунок введення сполук, які нормалізують метаболізм тканин і підвищують їх репаративні властивості. Для корекції побічних ефектів і усунення токсичної дії на нирки в терапію цих захворювань необхідно включати засоби, що захищають нирки від пошкодження – нефропротектори, які покращують обмінні процеси в тканинах.

Дані літератури свідчать про успішну апробацію при корекції ниркової патології препаратів з епітелію фетальної нирки, мезенхімальних ствольових клітин кісткового мозку, препаратів плаценти та інших біологічних об'єктів, які активізують регенерацію клітин і відновлюють порушений клітинний і тканинний гомеостаз.

Процеси, що виникають в організмі після введення біологічно активних речовин при модельованій патології, носять адаптаційно-приспосувальний характер і спрямовані на здійснення гомеостазу організму шляхом підвищення неспецифічної резистентності до дії ушкоджуючих факторів.

Попередні експериментальні морфологічні дані дозволяють констатувати, що після введення в організм реципієнта матеріалу плацентарного походження виникає стимуляція ендокринних органів, тканини печінки, поліпшення трофіки серцево-судинної системи, особливо брадитрофічних частин магістральних артерій та сприяють зникненню дисфункції ендотелію, підвищенню здатності тканин до репаративної регенерації.

Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що введення кріоекстракту плаценти щура на ранніх термінах гострої ниркової недостатності (ГНН) приводило до покращення структурно-функціонального стану нирок, «омолодження» крові і затримувало розвиток патології.

Метою роботи було дослідження видільної функції та морфологічних змін в нирках шурів в динаміці розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) після введення аlogenного кріоекстракту плаценти (КЕП).

Дослідження проводили на 35 білих безпородних щурах-самцях вагою 180–200 г, віком 4 місяці. Для моделювання ХНН щурів витримували 24 години без їжі, після чого внутрішньом'язово вводили 50% водний розчин гліцеролу в дозі 10 мл на 1 кг маси тіла. Тварини були розподілені на 4 групи: 1 – інтактні щури (контроль) (n=10); 2 – щури з моделлю ХНН (n=10); 3 – щури з моделлю ХНН (n=10), яким на 2-му тижні розвитку патології внутрішньом'язово вводили КЕП по 0,5 мл тричі протягом тижня (1 курс лікування); 4 – щури з моделлю ХНН (n=5), яким на 2-му та 9-му тижнях розвитку патології внутрішньом'язово вводили КЕП по 0,5 мл тричі протягом тижня (2 курси лікування).

Раніше нами було показано, що використана модель ниркової патології приводила до розвитку ХНН через 8 тижнів після введення гліцеролу. Тварин 1-3 експериментальних груп виводили з експерименту через 8 та 16 тижнів після введення гліцеролу, а щурів 4-ї групи – через 16 (по 5 щурів на кожен термін). Щурів всіх груп поміщали в обмінні камери і збирали сечу в умовах спонтанного діурезу протягом доби до забою. В пробах сечі і крові визначали рівень креатиніну. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за методом Реберга-Тареева.

Морфологічне дослідження структурних перебудов нирок проведено з використанням класичних гістологічних і електронно-мікроскопічних методів. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Statgraph 2.1. Вірогідність оцінювали за допомогою непараметричного критерію Уїтні-Мана, рівень вірогідності складав 0,05. Результати досліджень показали, що у тварин з ХНН (група 2) через 8 тижнів спостерігалось порушення видільної функції нирок. Про це свідчили олігоурія, гіперкреатиніємія (концентрація креатиніну значно перевищувала показник в інтактних тварин), показник концентрації креатиніну в сечі був в 2 рази нижче норми. ШКФ суттєво зменшилась до $0,07 \pm 0,06$ мл/хв.

У щурів з ХНН після введення КЕП (група 3) через 8 тижнів рівень креатиніну крові перевищував контроль, але був вірогідно нижчим у порівнянні з групою 2. Креатинін сечі вірогідно не відрізнявся від групи 2, а ШКФ була вірогідно нижче контролю, але вище в порівнянні з групою 2.

Дослідження ультраструктури нирок щурів з ХНН через 8 тижнів виявили наявність осередкової дистрофії каналцевого епітелію з мінімальними змінами клубочків, а також плазмоцитарно-макрофагальну інфільтрацію інтерстиція і перитубулярний фіброз, що є ознаками хронічного інтерстиціального нефриту – морфологічної основи ХНН. Введення КЕП сприяло мінімізації цих ознак і призупиненню розвитку ХНН за рахунок відновлення коркового кровообігу.

Таким чином, через 8 тижнів після введення гліцеролу у тварин спостерігалось порушення видільної функції нирок, яке супроводжувалося підвищенням рівня креатиніну крові та зниженням креатиніну сечі, падінням швидкості клубочкової фільтрації, що свідчить про розвиток ХНН. Застосування 1 курсу введення алогенного КЕП, яке було проведено на 2-му

тижні розвитку ниркової патології, покращило видільну функцію нирок і сприяло затримці прогресування захворювання.

Для оцінки ефективності лікування тварин з ХНН були проаналізовані стан структури та функціональних показників нирок у віддалені терміни розвитку ниркової недостатності – через 16 тижнів після введення гліцеролу.

В групі тварин з ХНН через 16 тижнів спостерігалось порушення видільної функції нирок. Про це свідчила гіперкреатиніємія (концентрація креатиніну перевищувала показник в інтактних тварин, але була нижчою у порівнянні з попереднім терміном спостереження), показник концентрації креатиніну в сечі був в 2 рази нижче норми та не відрізнявся достовірно у порівнянні з 8-м тижнем. ШКФ залишалась низькою ($0,18 \pm 0,06$).

У щурів з ХНН після 1 курсу введення КЕП рівень креатиніну крові хоча і перевищував контроль, але був вірогідно нижчим у порівнянні з групою 2 через 16 тижнів. Креатинін сечі та ШКФ вірогідно підвищилися у порівнянні з нелікованими тваринами та з попереднім терміном спостереження.

Введення КЕП двома курсами (на 2-му та 9-му тижнях розвитку ХНН) на термін 16 тижнів сприяло покращенню показників видільної функції нирок у порівнянні з 1-курсним застосуванням цього препарату. Так концентрація креатиніну в сироватці крові щурів знизилась до норми і склала $40,0 \pm 3,22$ мкмоль/л, рівень креатиніну сечі суттєво зріс (до $3,12 \pm 0,23$ ммоль/л) у порівнянні з нелікованими тваринами, а ШКФ не відрізнялась від контролю ($0,56 \pm 0,02$ мл/хв). Морфологічні дослідження виявили менший ступінь розвитку ознак інтерстиціального нефриту у порівнянні з нелікованими тваринами, що супроводжувалося поліпшенням кровообігу в корі нирки, зменшенням набряків, стабілізацією фіброзу, відсутністю осередків запалення.

Отримані дані свідчать про те, що введення КЕП на ранніх термінах ГНН поліпшує морфофункціональний стан нирок, але не запобігає розвитку ХНН у віддалені терміни. Повторне введення КЕП на 9-му тижні розвитку патології нормалізує функціональні показники і стабілізує морфологічний стан нирок, забезпечуючи ремісію ХНН до 16 тижнів спостереження.

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ 1-R-1H-2,1-БЕНЗОТІАЗИН 2,2-ДІОКСИДУ ТА 1,2- БЕНЗОКСАТІЇН 2,2-ДІОКСИДУ

Чопенко В.В., Зупанець І.А., Шебеко С.К., Зімін С.М.
Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

Нестероїдні протизапальні препарати (надалі НПЗП), наразі широко використовуються в багатьох областях медицини для лікування запальних процесів різної етіології та локалізації. НПЗП є одними з найбільш важливих «симптоматичних» лікарських засобів при лікуванні ревматологічних хворих. Незважаючи на безперечну клінічну ефективність НПЗП, їх використання має й обмеження, які, насамперед, пов'язані з тим, що навіть недовготривале їх застосування в чверті випадків призводить до розвитку побічних ефектів.

З огляду на вищенаведене не припиняється пошук нових сполук, які потенційно мають властивості НПЗП, а одним з основних пріоритетів впровадження нових сполук є незначна токсичність.

Нами було проведено вивчення безпечності, а саме гострої токсичності вперше синтезованих на кафедрі Органічної хімії НФаУ, під керівництвом проф. Шемчука Л.А. похідних 1-R-1H-2,1-бензотіазин 2,2-діоксиду та 1,2-бензоксатіїн 2,2-діоксиду (піроксикаму).

Оцінювали параметри гострої токсичності на лабораторних мишах масою 19-22 г, яким одноразово внутрішньошлунково вводили розчини досліджуваних сполук. Досліди проводилися на базі ННПФНФаУ.

Миші отримані від ННПФНФаУ. Тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування, при природному світловому режимі.

Випробування проводилися за експрес-методом Т.В. Пастушенко. В зв'язку з тим, що вказані субстанції є похідними піроксикаму, LD₅₀ якого відома і складає для мишей 250 мг/кг, початкові дози було розраховано за мольними частками досліджуваних речовин відповідно. Дослідження кожної сполуки проводилося на трьох тваринах. Термін подальшого спостереження становив два тижні. За результатами спостережень доза збільшувалася відповідно до рекомендацій методу.

За результатами проведених досліджень гострої токсичності похідних 1-R-1H-2,1-бензотіазин 2,2-діоксиду та 1,2-бензоксатіїн 2,2-діоксиду встановлено, що за умов одноразового внутрішньошлункового введення жодна з досліджуваних субстанцій не викликає загибелі, не чинить токсичного впливу на загальний стан піддослідних тварин та не змінює їх поведінки.

Зважаючи на те, що при внутрішньошлунковому введенні 5000 мг/кг летальність була нульовою робимо висновок, що LD₅₀ випробуваних

речовин вище за 5000 мг/кг, що дає змогу віднести їх до V класу токсичності за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова – практично нетоксичні речовини.

Проведене дослідження цієї групи речовин підтвердило їх безпечність при одноразовому внутрішньошлунковому введенні, що вказує на доцільність подальшого вивчення анальгетичних та протизапальних властивостей похідних 1-*R*-1*H*-2,1-бензотіазин 2,2-діоксиду та 1,2-бензоксатіін 2,2-діоксиду.

СТАН БІОХІМІЧНИХ СИСТЕМ КРОВІ БІЛИХ ЩУРІВ В УМОВАХ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТУ ТА ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ ГРИБІВ ШИЇТАКЕ.

Шаталова О.М.

Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

Шиїтаке - це гриб, який здавна застосовували в народній медицині багатьох країн Азії. Останнім часом на фармацевтичному ринку України з'являються нові дієтичні добавки на основі біологічно активні речовин, отриманих з шиїтаке. Хімічний склад шиїтаке представлений полісахаридами (лентінан, LC-11, LC-12, LC-13, EC-11 та EC-14), протеїнами, вітамінами. У розвитку фармакологічної дії беруть участь лентінан та LC-11, які здатні пригнічувати розвиток ракових клітин, чинять протівірусну, детоксикаційну дію, позитивно впливають на нервову та кровоносну системи.

Метою представленої дослідження було вивчення гепатопротекторних властивостей густого екстракту грибів шиїтаке на експериментальній моделі алкогольного ураження печінки у щурів.

Методи дослідження. Дослідження проводили на білих щурах-самцях. Тварин поділили на 4 групи по 6 щурів в кожній. Модель алкогольного гепатиту відтворювали шляхом повторного внутрішньошлункового введення 40 % розчину етанолу в дозі 7 мл/кг маси тіла протягом 7 днів. Для корекції токсичного ураження застосовували густий екстракт грибів шиїтаке, який вводили інтрагастрально за 2 год до введення етанолу та щоденно після ураження в дозі 50 мг/кг маси тіла. Препарат порівняння "Силібор" вводили за тією ж схемою, що й екстракт грибів шиїтаке, в дозі 20 мг/кг маси тіла тварини. На 3-тю, 7-му і 10-ту доби від початку ураження проводили евтаназію щурів з використанням барбамілу натрію. Дослідженням піддавали гомогенат печінки та сироватку крові. Ступінь цитолізу гепатоцитів після введення коригувальних чинників оцінювали за активністю аланін- та аспартатамінотрансфераз, гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази і величиною тимолової проби.

Результати й обговорення. Виявлено виражений цитоліз гепатоцитів після введення щурам токсиканта на основі дослідження активності амінотрансфераз, гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази та величини тимолової проби. Застосування густого екстракту грибів шиїтаке сприяло нормалізації досліджуваних показників, що свідчило про гепато- та цитопротекторні властивості цього фармакологічного препарату.

Висновки. Отримані результати підтверджують порушення структурно-функціональної цілісності печінки, формування явищ цитолізу і холестази в печінці після ураження щурів етанолом. Виявлено позитивний вплив густого екстракту грибів шиїтаке на динаміку лабораторних показників у сироватці крові та гомогенаті печінки тварин за умов алкогольного гепатиту.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НОВИХ (Mg, Li) ТАРТРАТОГЕРМАНАТІВ (IV) НА АГРЕСИВНО-ЗАХИСНУ ТА КОНФЛІКТНУ ПОВЕДІНКУ ЩУРІВ

Шемонаєва К.Ф., Матюшкіна М.В., Кресюн В.Й., Сейфулліна І.Й.

¹Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

²Одеський національний університет ім.І.І.Мечникова, м. Одеса, Україна

Актуальною задачею фармакології та медицини на сучасному етапі є пошук, вивчення та впровадження в клінічну практику відносно нешкідливих препаратів з високою біологічною активністю. Пошук нових біологічно активних речовин (БАР) привів до синтезу координаційних сполук металів з біолігандами. Увага дослідників привертається до біологічної активності таких елементів як германій, магній, літій та органічних кислот. Вивчені координаційні сполуки германію з магнієм, нікотиною та янтарною кислотами, біметальні сполуки, які містять наряду з германієм кобальт, олово та інші. Установлено, що поряд з достатньо низькою токсичністю такі БАР мають широкий спектр фармакологічних властивостей (протипухлинні, нейротропні, протизапальні, антимікробні, противірусні та ін.)

До найбільш поширених із сучасних захворювань належать неврологічні, вони є однією з основних причин інвалідизації та смертності населення України. Статистичні дані свідчать, що за останні десять років відмічається значне зростання неврологічної патології в країні: захворюваність на нервові хвороби, а також поширеність їх збільшились майже вдвічі. Неухильне зростання захворюваності нервової системи обумовлює пошук нових саме нейротропних лікарських засобів, оскільки сучасні препарати не завжди відповідають існуючим вимогам.

Метою даної роботи є вивчення фармакологічної нейротропної активності нових БАР - координаційних сполук – тартратогерманату магнію (ТГМ) та тартратогерманату літію (ТГЛ). Для визначення напрямку дії спочатку вивчали рухову (вертикальну та горизонтальну) та дослідницьку активність щурів в тесті «відкрите поле». Аналіз отриманих результатів показав наявність депримуєчої дії, а саме протитривожної. Наступним етапом було вивчення впливу БАР на агресивно-захисну поведінку (АЗП) тварин, адже цей тест дозволяє більш поглиблено вивчити та підтвердити наявність протитривожної (транквілізуючої) дії. Використовували загальновідомий метод R.M. Post, за яким оцінювали характер поведінкової відповіді щурів на спробу взяти в руку. Наявність та виразність агресивно-захисної поведінки виражали в балах за шкалою, яку запропонував R. M. Post. Щурів розподілили по групам:

1) контрольна група, 2) група, якій вводили ТГМ, 3) група, якій вводили ТГЛ. Використовували дози БАР: 1/80, 1/110 та 1/135 ЛД₅₀, контрольній групі - вводили ізотонічний розчин натрію хлориду. БАР та ізотонічний розчин натрію хлориду вводили внутрішньоочеревинно. При виборі доз керувалися методичними розробками по доклінічному вивченню БАР та вже відомими результатами вивчення координаційних сполук германію з біолігандами, враховували їх гостру токсичність. Гостра токсичність ТГМ становила ЛД₅₀=2836,97 мг/кг (практично нетоксична сполука – V клас токсичності), ТГЛ ЛД₅₀=832,42 мг/кг (малотоксична сполука IV клас токсичності). Використовували діапазон часу експерименту 0,5 (30 хв); 1; 2; 3 та 6 год після введення БАР.

При проведенні дослідження вивчали поведінку щурів на спробу взяти в руку. Поведінка щурів контрольної групи: 3 щури не чинили опору та давали взяти себе в руку, 8 тварин намагалися втекти від руки дослідника, а 7 щурів приймали оборонну позу та намагалися відбиватися, проявляли агресію у відповідь на спробу взяти в руку. При визначенні реакції застосовували прийнятну шкалу оцінки: 0 балів — відсутність реакції при взятті рукою, щур дає себе взяти в руку та не чинить опору; 1 бал — тварина чинить опір, втікає при наближенні руки до неї; 2 бали — тварина не втікає, але відхиляється, при цьому не протистоїть спробі взяттю рукою; 3 бали — тварина веде себе агресивно, адже активно накидається на руку дослідника, виривається, кусається, намагається звільнитися.

Аналіз отриманих результатів показав, що вплив досліджуваних БАР на агресивно-захисну поведінку (АЗП) щурів був дозозалежним. Уведення ТГМ дозами 1/110 ЛД₅₀ та 1/135 ЛД₅₀ не впливало на АЗП щурів, сполука 1/80 ЛД₅₀ достовірно ($p < 0,05$) зменшувала виразність АЗП в усіх проміжках часу (0,5 год – 41,7 %, 1 год - 35,0 %, 2 год - 35,3 %, 3 год - 37,5 %, 6 год - 31,4 %) в середньому на 36,2 %.

ТГЛ вже дозою 1/110 ЛД₅₀ зменшував показник приблизно на рівні впливу ТГМ дозою 1/80 ЛД₅₀ (41,7 % - 30,0 % - 35,3 % - 37,5 % - 57,1 %, відповідно наведеним проміжкам часу експерименту) ($p < 0,05$), в середньому на 40,3 %. Уведений 1/80 ЛД₅₀ ТГЛ спричиняв значне зменшення показника АЗП щурів в усіх наведених інтервалах часу дослідження (45,8 % - 50,0 % - 50,0 % - 59,4 % - 60,0 %) ($p < 0,05$), в середньому на 53,4 %.

Таким чином, обидві БАР виявляли тормозний вплив на агресивно-захисну поведінку тварин, що свідчить про наявність протитривожної (транквілізуючої) дії. Тартратогерманат магнію чинив транквілізуючу дію дозою 1/80 ЛД₅₀, а тартратогерманату літію - дозами 1/110 ЛД₅₀ та 1/80 ЛД₅₀. Більш виразну дію виявляв тартратогерманату літію.

ПРО ВПЛИВ ЯБЛУЧНОГО ПЕКТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНЕВОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ГОСТРО АЛКОГОЛІЗОВАНИХ ЩУРІВ.

Шеремета Л.М.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ,
Україна

Досліджували вплив яблучного пектину на рівень глюкози, вміст загальних ліпідів і холестеролу сироватці крові тварин з гострою алкогольною інтоксикацією.

Гостру алкогольну інтоксикацію моделювали на 30 білих нелінійних щурах масою 180-200 г обох статей шляхом введення 40% етанолу у шлунок за допомогою металевого зонду з оливою, із розрахунку 2 мл/100 г маси тіла. Пектин вводили через зонд у шлунок із розрахунку 0,2г/100 г маси тіла, препарати порівняння – порошок вугілля активованого у кількості 0,25г/ та диоксид кремнію («біле вугілля») 0,025г на 100 г маси тіла. Етанол вводили протягом години після годування. Пектин та препарати порівняння вводили через 1 год. після введення етанолу. Тварини мали необмежений доступ до їжі та води. Еутаназію проводили під легким ефірним наркозом на 28 добу і вивчали вміст холестеролу загальних ліпідів та рівня глюкози у сироватці крові. Отримані показники статистично обробляли, визначали середній показник у групах та його відхилення ($M \pm m$), критерій Стьюдента і порівнювали з такими інтактних тварин.

Летальність тварин у контрольній групі нелікованих тварин становила 14%, у групах, що отримували лікування – летальності не спостерігали. Рівень глюкози у сироватці крові достовірно відрізнявся від показників норми ($5,0 \pm 0,15$ ммоль/л) у тварин, котрим вводили етанол без подальшого лікування ($4,23 \pm 0,12$ ммоль/л) та лікованих диоксидом кремнію ($4,22 \pm 0,21$ ммоль/л; $p < 0,05$). Показники у групах, лікованих яблучним пектином ($4,67 \pm 0,13$ ммоль/л) та активованим вугіллям ($4,67 \pm 0,21$ ммоль/л) були незначно нижчими за норму ($p > 0,05$). З метою дослідження змін ліпідного обміну визначали вміст загальних ліпідів і холестеролу. Достовірно зростання вмісту загальних ліпідів порівняно з інтактними спостерігали не тільки у контрольних тварин ($3,32 \pm 0,06$ г/л +37 %), але й за введення активованого вугілля ($2,73 \pm 0,08$ +12 %) та кремнію диоксиду ($2,75 \pm 0,07$ +13 %) ($p < 0,05$), у той же час, за використання яблучного пектину даний показник був наближеним до норми і достовірно нижчим від такого у контролю ($p < 0,05$).

Показано, що кількість холестеролу достовірно підвищилась не тільки у групі алкоголізованих нелікованих тварин ($3,92 \pm 0,09$ проти $3,02 \pm 0,06$ ммоль/л у інтактних; $p < 0,05$), але й групах із застосуванням референтних препаратів: за використання активованого вугілля $3,28 \pm 0,08$ ммоль/л та $3,1 \pm 0,08$ ммоль/л у

тварин, лікованих диоксидом кремнію, що достовірно відрізнялось від показників тварин, котрим вводили досліджуваний порошок яблучного пектину ($p < 0,05$).

На моделі гострої алкогольної інтоксикації нами встановлено суттєвий вплив етанолу на рівень глюкози сироватки крові щурів, що пояснюється пригніченням ферментів, котрі беруть участь у глікогенолізі та глюконеогенезі. Застосування яблучного пектину, активованого вугілля та диоксиду кремнію достовірно зменшували рівень гіпоглікемії у дослідних тварин. У гостроалкоголізованих щурів відзначили також вплив речовин із групи ентеросорбентів на ліпідний обмін: показники рівня холестеролу були статистично вірогідно вищими тільки у групі нелікованих тварин порівняно із інтактними тваринами, що отримували лікування досліджуваним і референтними препаратами із адсорбуючими властивостями. За впливом на рівень загальних ліпідів яблучний пектин перевищував показники референтних препаратів ($p < 0,05$). Досліджено, що яблучний пектин має вплив на метаболічні процеси за гострої алкогольної інтоксикації, котрий прирівнюється, а у окремих випадках переважає вплив еталонних адсорбентів.

ОБІЗНАНІСТЬ ЗДОБУВАЧІВ ВИЩОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ ЩОДО ЗАМІННИКІВ ХАРЧОВОЇ СОЛІ В КОНТЕКСТІ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ВДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Штриголь С.Ю., Товчига О.В., Степанова С.І., Овчіннікова Е.А.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Більшості сучасних популяцій людини притаманне нефізіологічне співвідношення мінеральних речовин у раціоні, а саме суттєвий надлишок солей натрію та дефіцит сполук калію. Така ситуація не відповідає еволюційно обумовленим закономірностям складу раціону із протилежним співвідношенням зазначених катіонів: доступності та значного надходження калію з рослинних джерел та відносному дефіциту натрію, на затримку якого спрямовані численні фізіологічні механізми, в т.ч. альдостероновий контроль функції нирок. У більшості сучасних людей також недостатнє споживання таких фізіологічних антагоністів натрію як магній, кальцій і численні мікроелементи. Результатом всього перерахованого є зміни реактивності стінки судин та сприяння розвиткові артеріальної гіпертензії, набрякового синдрому, прискорення прогресування патологічних процесів у нирках та порушень обміну речовин. Більш того, у сучасній літературі наявні дані, що підтверджують залучення гіпернатрієвого режиму до розвитку автоімунних процесів, зміни складу мікрофлори кишечника на тлі надлишку солі в раціоні. Збільшення добового споживання харчової солі у населення сучасних європейських країн асоційовано зі зростанням ризику ожиріння. Крім того, сольовий режим є модулятором ефектів багатьох лікарських препаратів: антигіпертензивних, діуретичних, коректорів метаболізму і навіть психотропних засобів, отже врахування й корекція цього чинника є дієвим фактором підвищення ефективності та безпечності фармакотерапії.

Тому корекція мінерального складу раціону є вагомим механізмом профілактики та підвищення ефективності лікування серцево-судинних захворювань. Розробляються державні заходи щодо обмеження споживання харчової солі. Наприклад, у Євросоюзі сформовано підходи до зниження вмісту солей натрію у хлібобулочних виробах, ВООЗ підтримано ініціативи щодо залучення харчової промисловості до програм обмеження солей натрію в складі продукції. Доцільнє також впровадження заміників харчової солі – мінеральних композицій зі зниженим вмістом натрію хлориду або без нього, які містять солі калію, магнію, кальцію, при тривалому харчовому споживанні чинять м'яку гіпотензивну дію та виявляють інші види біологічної активності. Прикладами є Co-Salt, Diasal, Morton Lite-salt (США), Pansalt (Фінляндія), Санасол (Україна).

Водночас, є необхідною інформаційна робота в цій галузі: підвищення обізнаності як населення, так і фахівців, серед яких велика роль належить провізорам, що здійснюють фармацевтичну опіку та консультують з приводу вибору дієтичних добавок та модифікацій способу життя. Але увага до мінерального складу раціону в більшості випадків не є достатньою. Населення

та навіть фахівці меншою мірою враховують цей чинник, тимчасом як якісний та кількісний склад ліпідів раціону, вживання достатньої кількості вітамінів (особливо вітаміну D, якому властиві некоферментні плейотропні ефекти), протидія порушенням мікробіому кишечника привертають значну увагу і відповідно значні сегменти ринку дієтичних добавок скеровано на ці аспекти.

Отже, на першому етапі було необхідним визначити стан обізнаності здобувачів вищої освіти – майбутніх провізорів – щодо корекції мінерального складу раціону як фактора профілактики та підвищення ефективності лікування серцево-судинних захворювань, наявності такої групи засобів як замітники харчової солі, і, отже, до здійснення фармацевтичної опіки в цій сфері.

Із цією метою з'ясування нами проведено анонімне добровільне дистанційне анкетування здобувачів вищої освіти НФаУ денної форми навчання (спеціальність 226 «Фармація, промислова фармація», освітня програма «Фармація»). Отримано відповіді від 72 здобувачів вищої освіти 5 курсу та 40 здобувачів – 3 курсу фармацевтичного факультету.

Виявилось, що 98,2 % опитаних вважає, що надмірне споживання кухарської солі є чинником негативних змін у стані здоров'я. Водночас, лише 56,3 % обізнані з рекомендаціями ВООЗ, Євросоюзу, професійних медичних асоціацій щодо обмеження споживання натрію хлориду і 59,8 % правильно ідентифікують рекомендований ВООЗ рівень споживання натрію хлориду для дорослих (до 5 г на добу, 2 г за натрієм). Серед патологічних станів та захворювань, які за сучасними даними патогенетично пов'язані зі споживанням надлишку натрію хлориду (та/або їх перебіг погіршується за споживання надлишку натрію хлориду), переважна кількість здобувачів вищої фармацевтичної освіти правильно ідентифікує затримку рідини, захворювання серцево-судинної системи, підвищення артеріального тиску, прогресування уражень нирок. Проте менш 25 % опитаних обізнані щодо зв'язку гіпернатрієвого раціону та остеопорозу, ожиріння, інсультів, злоякісних новоутворень шлунка та цукрового діабету 2 типу.

59,8 % опитаних знали про існування заміників харчової солі, однак більшість із них хибно асоціювала із заміниками харчової солі із доведеної активністю наявні на ринку харчових продуктів «сіль морську», «сіль гімалайську», «сіль середземноморську» тощо. Водночас, переважна більшість опитаних вважає за доцільне використання та виведення на ринок дієтичних добавок/продуктів – заміників кухарської солі, хоча 53,6 % відмічають, що це буде складно реалізувати на практиці.

Подальший аналіз даних, у т.ч. розбіжностей між результатами здобувачів вищої освіти різних курсів, дозволить окреслити напрямки вдосконалення результативності навчання при вивченні дисциплін «Фармакологія», «Фармакотерапія», «Клінічна фармація та фармацевтична опіка», отже, сприяти більш ефективній інформаційній роботі провізорів у майбутньому.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ РАЛЕЙКІНУ НА ПЕРЕБІГ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ЩУРІВ

Щокіна К.Г., Дроговоз С.М., Белік Г.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Завдяки широкої розповсюдженості та надзвичайно високої летальності метаболічний синдром (МС) є однією з важливих медико-соціальних проблем сучасності. Експерти ВООЗ розглядають МС як нову пандемію ХХІ століття, що охоплює індустріально розвинені країни. Поширеність МС в два рази перевищує поширеність ЦД, цією недугою страждає близько 25% дорослого населення і в найближчі 25 років очікується збільшення його темпів росту на 50%. Досягнення останніх років у вивченні механізмів розвитку ЦД сприяли розвитку принципово нових поглядів на патогенез цього захворювання та його ускладнень. В останні роки обговорюється роль хронічного запалення в патогенезі ЦД II типу. Дослідження останніх років свідчать також про важливе значення макрофагів жирової тканини в розвитку запальної реакції. Дослідження культури клітин, отриманої в осіб з ожирінням, виявляє посилення секреції цитокінів як ізольованими адіпоцитами, так і макрофагами. Найважливішим внутрішньоклітинним регулятором запальної реакції є фактор транскрипції NF-κB, який вирішальним чином змінює експресію генів цитокінів та адгезивних молекул, що в підсумку веде до посилення і поширення запалення на інші клітини і сприяє процесу «самопідтримки» запалення. Отже, одним з важливих факторів формування МС є наявність системного запалення в організмі. Це свідчить про провідну роль прозапальних цитокінів, а саме, інтерлейкінів (ІЛ) - ІЛ-1, ІЛ-6 та фактору некрозу пухлини (ФНП-α) у розвитку МС та його ускладнень. Оскільки в попередніх дослідженнях доведено антидіабетичну дію рекомбінантного антагоніста рецепторів ІЛ-1 ралейкіну на моделях інсулінзалежного та інсуліннезалежного діабету, доцільним було визначити його корегувальний вплив на розвиток та перебіг стадії переддіабету – метаболічного синдрому у щурів.

В якості референс-препаратів було обрано метформін (діаформін виробництва ВАТ «Фармак», табл. 0,5 г) та анакінра (кінерет виробництва «Swedish Orphan Biovitrum» (Швеція), пор. д/і 0,1 г). Вибір препаратів порівняння зумовлений тим, що метоформін є еталонним гіпоглікемічним препаратом, який входить до стандартів лікування ЦД обох типів, а анакінра - рекомбінантний антагоніст рецепторів ІЛ-1 з доведеною гіпоглікемічною активністю, який є аналогом досліджуваного препарату.

Модельну патологію відтворювали за допомогою введення білим безпородним щурам-самцям масою фруктози в дозі 200 мг/л з питною водою протягом двох місяців. Досліджувані препарати вводили в профілактично-лікувальному режимі з першою доби відтворення модельної патології протягом 2 місяців 1 раз на добу: ралейкін в дозі 7 мг/кг та анакінра в дозі 8

мг/кг – підшкірно, метформін в дозі 30 мг/кг – внутрішньошлунково. Після останнього введення фруктози та досліджуваних препаратів (62 доба експерименту) проводили внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози (ВОТТГ). Проби крові для аналізу глюкози відбирали з судин хвоста експериментальних тварин перед та через 30, 60, 120 та 180 хвилин після відтворення ВОТТГ.

Вплив досліджуваних препаратів на вуглеводний обмін щурів в умовах модельного МС оцінювали за наступними показниками: зміни глікемії в динаміці під час ВОТТГ (через 30, 60, 120 та 180 хвилин), базальна глікемія, базальна інсулінемія, коефіцієнт інсулінорезистентності - індекс НОМА-IR та площа під глікемічною кривою (ПГК).

Тривале споживання дієти з високим вмістом фруктози призвело до розвитку інсулінорезистентності, інтолерантності до глюкози, тобто до метаболічних порушень, притаманних МС. Існує декілька гіпотез, які пояснюють розвиток інсулінорезистентності за умов хронічного споживання фруктози у щурів. Вважають зокрема, що тривале надходження фруктози змінює активність ферментів, які регулюють вуглеводний метаболізм у печінці, знижує активність глюкокінази та підвищує – глюкозо-6-фосфатази. Вищезазначені зміни спричиняють збільшення продукції глюкози печінкою, тобто призводять до розвитку печінкової інсулінорезистентності.

Результати дослідження свідчать, що після хронічного введення фруктози рівень базальної глікемії в сироватці крові щурів групи контрольної патології збільшився в 1,2 разу, але достовірно не відрізнявся від відповідного показника в сироватці крові тварин групи інтактного контролю. Тобто можна стверджувати лише про тенденцію до збільшення рівня базальної глікемії. Рівень базальної інсулінемії достовірно виріс в 1,5 разу, індекс інсулінорезистентності НОМА-IR – в 2,3 разу, ПГК – в 1,8 разу порівняно з показниками в групі щурів інтактного контролю. Вищезазначені результати свідчать про зниження чутливості до інсуліну в експериментальних тварин групи контрольної патології.

Введення всіх досліджуваних препаратів не викликало достовірних змін у рівні базальної глікемії в сироватці крові щурів як відносно інтактного контролю, так і відносно контрольної патології.

Під впливом ралейкіну рівень базальної інсулінемії в сироватці достовірно знизився в 1,3 разу, індекс інсулінорезистентності – в 1,8 разу, ПГК – в 1,4 разу порівняно з показником в групі контрольної патології, хоча при цьому вищезазначені показники достовірно перевищували відповідні показники в групі інтактного контролю. На тлі анакінра індекс інсулінорезистентності достовірно знизився в 1,8 разу, ПГК – в 1,4 разу порівняно з контрольною патологією. Обидва показники достовірно перевищували показники в групі інтактного контролю. Введення анакінра не виявило суттєвого впливу на рівень інсулінемії в сироватці крові щурів, від достовірно не відрізнявся від показниками в групі контрольної патології. На

тлі введення метформіну індекс інсулінорезистентності достовірно знизився в 1,4 разу, ПГК – в 1,3 разу порівняно з показниками групи контрольної патології. За нормалізувальним впливом на індекс інсулінорезистентності метформін достовірно посупався ралейкіну, на ПГК – анакінра. Достовірних змін у рівні базальної інсулінемії під дією метформіну не постерігалось.

Тобто, можна стверджувати, що за нормалізувальним впливом основні показники глюкозного гомеостазу в умовах інсулінорезистентності, викликаній хронічним введенням фруктози, ралейкін перевищував дію референс-препаратів анакінра та метформіну.

Через 30 хвилин після відтворення ВОТТГ рівень глікемії в сироватці крові щурів групи контрольної патології зріс в 1,7 разу порівняно з показником в групі інтактних тварин. Наприкінці тестування (через 180 хвилин) рівень глікемії в 2 рази перевищував показник групи нормоглікемічних тварин.

На тлі ралейкіну в тесті ВОТТГ рівень глікемії через 30 хвилин був в 1,1 разу, через 60 хвилин – в 1,2 разу, через 120 хвилин – у півтори рази, через 180 хвилин – в 1,7 разу нижчий за відповідні показники у тварин групи контрольної патології. Під впливом анакінра рівень глікемії знизився в 1,1, 1,3, 1,5 та 1,8 разу відповідно через 30, 60, 120 та 180 хвилин. Після введення метформіну рівень глікемії в сироватці крові експериментальних тварин зменшився в 1,2, 1,2, 1,4 та 1,5 разу відповідно порівняно з аналогічними показниками щурів групи контрольної патології.

Отримані результати свідчать про здатність всіх досліджуваних препаратів виявляти гіпоглікемічну дію при відтворенні тесту ВОТТГ. Тобто, за нормалізувальним впливом на рівень глікемії в тесті ВОТТГ ралейкін достовірно достовірно не відрізнявся від анакінра та метформіну.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновок про те, що в умовах інсулінорезистентності, викликаній хронічним введенням фруктози, антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 ралейкін в дозі 7 мг/кг ефективно гальмує розвиток інсулінорезистентності, про що свідчить достовірне зниження базальної інсулінемії, індексу інсулінорезистентності та площі під глікемічною кривою, та чинить гіпоглікемічну дію, за якою не поступається дії референс-препаратів метформіну та анакінра. Тобто рекомбінантний антагоніст рецепторів ІЛ-1 є перспективним препаратом для подальшого вивчення з метою застосування в комплексній терапії метаболічного синдрому.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ЯКІРЦІВ СЛАНКИХ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Юнусова С.І.

Одеський національний медичний університет

На кафедрі фармакогнозії Одеського національного медичного університету у науковому співробітництві з кафедрою хімії природних сполук НФАУ отримано і стандартизовано «Густий екстракт обмолоченої від плодів трави якірців сланких» (ГЕЯС). З огляду на широкий спектр загально метаболічних ефектів біологічно активних речовин, що входять до складу сировини якірців сланких, які добре співставляються з патогенезом хронічного простатиту (ХП) і могли б позитивним чином вплинути на його перебіг, було доцільно дослідити можливості застосування ГЕЯС в умовах ХП та визначити перспективи створення на його основі нового вітчизняного простатопротектора. Виходячи з провідної ролі запалення, больового синдрому та мікробної контамінації в патогенезі ХП, метою роботи було дослідити протизапальні та знеболюючі властивості ГЕЯС у щурів відповідно на моделях карагенінового і формалінового запалення. Гострий карагеніновий/формаліновий набряк викликали у щурів шляхом субплантарного введення під апоневроз задньої кінцівки 0,1 мл 1 % розчину карагеніну/формаліну. Вивчення протизапальної та знеболюючої дії проводили у порівнянні з препаратом "Ортофен" (ФК "Здоров'я", Україна) у дозі 8 мг/кг (ЕД50 наданій моделі). Досліджуваний фітозасіб в дозі 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг та 200 мг/кг та препарат порівняння вводили перорально за 1 годину до ін'єкції флаготропного агента. Контрольні тварини отримували еквівалентну кількість води. За розвитком набряку спостерігали в динаміці протягом 24 годин, для чого вимірювали об'єм лап за допомогою онкометра. Активність препаратів оцінювали за спроможністю знижувати набряк у порівнянні з показниками нелікованої групи.

Дослідами встановлено високі протизапальні та знеболюючі властивості ГЕЯС, які фіксувались протягом всього періоду експерименту і на моделі карагенінового набряку становили в найбільш ефективній дозі 150 мг/кг через 1 годину - 56,2%, через 2 години – 51,4%, через 3 години – 47,4%, через 4 години – 44,5%, і через 24 години спостережень – 45,1%, поступаючись препарату порівняння в 1,2 – 1,7 рази. Водночас на моделі формалінового набряку ГЕЯС виявив протизапальну активність, яка була цілком співставною з аналогічним ефектом Ортофену, що, з огляду на патогенез формалінової моделі запалення, може свідчити про високі знеболювальні властивості досліджуваного фітозасобу. Отже наявність поміркованої протизапальної і водночас достатньо виразної анагетичної дії ГЕЯС може бути підґрунтям для подальших досліджень щодо можливості застосування цього фітозасобу в комплексному лікуванні ХП.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ВЕНОТОНІЗУЮЧОЇ ДІЇ

Яворська В.В., Старченко Г.Ю.

Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна

Варикозне розширення вен супроводжує людство з моменту його появи. У фармакотерапії захворювань вен застосовують препарати рослинного походження групи флавоноїдів (софора японська, гінкго дволопатево) та на основі сапонінів (гірко каштан звичайний та рускус шипуватий), які є ефективними, безпечними та не мають багато побічних дій.

Об'єктами фітохімічного дослідження були плоди софори японської, квіти гіркокаштану кінського, листя гінкго дволопатевого.

Софора японська містить у своєму складі флавоноїди, зокрема рутин. Найбільша кількість рутину міститься у плодах та бутонах. У квітах гіркокаштану наявні кумарини, флавоноїди (рутин, кварцетин, кварцетрин, астрагалін), дубильні речовини, вітамін А, С. У гінкго дволопатевого основними групами є флавоноїди, сесквітерпени, дитерпени.

При проведенні фітохімічного дослідження плодів софори японської було виявлено такі групи діючих речовин: флавоноїди, дубильні речовини, алкалоїди. У квітах гіркокаштану кінського виявлено флавоноїди, сесквітерпени, дитерпени, кумарини, дубильні речовини. У гінкго дволопатевого при проведенні фітохімічного аналізу виявлено такі групи біологічно активних речовин: сапоніни, флавоноїди, кумарини, дубильні речовини.

Завдяки наявності великої кількості біологічно активних речовин, досліджувані рослини проявляють венотонізуючі властивості, а саме: покращують артеріальний, венозний, капілярний кровообіг, зміцнюють стінки судин і запобігають ламкості капілярів. Нормалізують кровообіг та захищають органи і тканини від пошкоджень. Тому препарати дієві при варикозному розширенні вен, порушеннях периферичного кровообігу та при попередженні інфаркту міокарда.

Таким чином, патології венозної системи є поширеними на сьогодні хворобами. Вагомим є обсяг споживання фітопрепаратів, які мають ангіопротекторні властивості завдяки зменшенню проникності капілярів та їх стійкості. Їх венотонізуючі властивості обумовлені здатністю блокувати інактивацію норадреналіну, таким чином, пролонгуючи його активність.

Актуальним є дослідження лікарських рослин, які вміщують речовини венотонізуючої дії, в тому числі в складі комбінованих препаратів, що дозволить збільшити їх біодоступність та корисні властивості.

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ КОРЕНЕВИЩ *ZINGIBER OFFICINALE* У ТРАДИЦІЙНІЙ ТА НАРОДНІЙ МЕДИЦИНІ

Яремчук П.В., Водославський В.М.

Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна

Серед 80 видів рослин роду Імбир (*ZingiberBoehm.*) родини Імбирні (*Zingiberaceae*) найбільшою популярністю користується тільки один вид – імбир лікарський (*ZingiberofficinaleRosc.*). Латинська назва рослини походить від давньоримської транскрипції санскритського слова «*cringavera*» – «рогоподібний».

Імбир – це багаторічна трав'яниста рослина, за зовнішніми ознаками дуже подібна на осоку, має товсте м'ясисте кореневище з лускоподібними піхвовими листками і мичкуватими коренями на кожному вузлі. Стебло надземного пагону коротке і потовщене, з майже двометровими сидячими видовжено-ланцетними листками. Квітки ароматні, зібрані у верхівкові колосоподібні суцвіття фіолетово-коричневого або жовтого забарвлення. Плід – коробочка з овальними гранчастими зернами.

Батьківщиною імбиру вважають архіпелаг Бісмарка в Океанії, де він росте у дикому стані. В наш час цю рослину широко культивують у тропіках Індії, Малайзії, Південного Китаю, Ямайки, Нігерії та Бразилії для продукування спецій та прянощів.

Імбир є дуже давньою культурною рослиною. Його вирощували задовго до нашої ери древні цивілізації Китаю та Японії. Стародавні греки дізнались про нього від персів, але користувалися імбиром нечасто, оскільки він був дуже дорогий. Однак в Римській імперії імбир продавали на всіх базарах. Тоді вважали, що імбир є коренем перцю і походить з Аравії.

Імбир – приваблива декоративна рослина; його легко вирощувати в кімнатних умовах, оскільки він добре акліматизується.

Кореневища містять 1 - 3,5% ефірної олії, головними складовими частинами якої є сесквітерпенові лактони. У смолі міститься пекуча речовина цігероль, що є сумішшю кетонів цігероль і шогаолу. Зі свіжих кореневищ імбиру виділено два флавоноїдних глікозиди, похідні кемпферолу, а також куркумін.

У минулому в тропічних країнах кореневища імбиру використовували для попередження чуми. Традиційна медицина Тибету, Індії та східно-азіатських країн застосовувала імбир при болях голови, невралгіях, бронхіальній астмі, а також як протитрихомонадний засіб. Сьогодні його застосовують для полоскання горла при ангіні, при розладах травлення з нудотою і блювотою, при хронічному ентериті, при затримці

сечовиділення, як засіб, що покращує апетит. Китайці, араби та американці цінують імбир як засіб, що підвищує чуттєву збудливість. Рибалки країн Антильських островів перед виходом у відкрите море віддавна жують корені імбиру, щоб запобігти морській хворобі. Дослідження, проведені на добровольцях у США, підтвердили цю властивість. На відміну від синтетичних засобів, які вживають при морській хворобі, імбир не викликає побічних ефектів, зокрема, сухості в роті, сонливості та пониження кров'яного тиску.

У клінічних умовах отримано позитивні результати при лікуванні мігрені порошком імбиру в дозах 500 - 600 мг 3 - 4 рази на день. Вважають що в основі лікувальної дії імбиру лежить його антигістамінна активність й інгібування виділення тромбоксану та простагландинів.

Кореневища імбиру широко використовують для ароматизації різноманітних харчових продуктів. Кореневища бувають двох товарних видів – білі і чорні. Білі – старанно очищені й відбілені 2% розчином хлорного вапна, іноді відполіровані гіпсом або крейдою, а чорні – вимиті, висушені, але не очищені, а лише частково звільнені від гіркого поверхневого шару.

Корені імбиру як прянощі продають у багатьох країнах просто шматками: змеленими, залитими цукром або шоколадом. Екстракт з кореневищ використовують для виготовлення пива, дуже популярного у Великобританії.

Не забула про кореневища імбиру і парфумерна промисловість. Ефірна олія із них дуже популярна у красунь Сходу і є складником різноманітних косметичних засобів. В Індії із коренів імбиру одержують сік, а на його основі – лосьйон для волосся, який має місцеву подразнюючу і дезінфікуючу дію, стимулює ріст волосся і запобігає його випадінню, ліквідовує лупу і гальмує свербіння.

Таким чином, аналіз даних свідчить про доцільність застосування в медичній практиці кореневищ імбиру лікарського. Дана рослина вимагає подальшого вивчення для можливості створення нових препаратів.

ПАЛИЧКИ УРЕТРАЛЬНІ – ЛІКАРСЬКА ФОРМА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Ярмолук Я.І., Дмитрієвський Д.І.

Національний фармацевтичний університет, м.Харків, Україна

Значна розповсюдженість (у дитячого та дорослого населення України) запальних урологічних захворювань спонукає до поглибленого і всебічного вивчення цієї проблеми та розробки необхідних заходів для їх профілактики і лікування.

Характер місцевих патогенетичних механізмів розвитку уражень тканин сечовивідних шляхів є наслідком взаємодії різних етіологічних та патогенетичних причин, однак мікроорганізми та їх асоціації посідають провідне місце у запуску та розвитку запального процесу. Тому важливою ланкою медикаментозної терапії даних захворювань є боротьба зі збудниками даних хвороб, яка реалізується застосуванням препаратів з протимікробними властивостями.

Незважаючи на різноманітність лікарських засобів (ЛЗ) для проведення антибактеріальної терапії в урології, більшість з них відносяться до препаратів системної дії. Вони, як правило, вживаються перорально у формі таблеток, драже або капсул, рідше – ін'єкційно, у формі розчинів. Лікарські препарати для місцевого застосування призначаються рідко, переважно у вигляді мікроклізм, інстиляцій розчинів колоїдного срібла, сумішей розчинів місцевих анестетиків з гормональними препаратами і дуже рідко – інстиляцій розчинів антибіотиків.

Ретельний аналіз даної ситуації з переважним застосуванням лікарських препаратів системної дії з низкою їх небажаних ефектів на організм хворого та термінами їх вживання, особливо при лікуванні хронічних форм, приводить до висновку, що майже у кожному випадку лікування запальних захворювань в урології пов'язано з небажаним впливом на пацієнта. Особливо це стосується жінок дітородного віку, які як раз у більшій мірі страждають на дані захворювання, що безсумнівно впливає на здоров'я їх дітей, генез нації. Пошук виходу з даної ситуації на нашу думку знаходиться у більш широкому залученні до фармакотерапії запальних захворювань сечовивідних шляхів лікарських препаратів місцевої дії, тобто дії їх активних інгредієнтів безпосередньо на уражені тканини. У даному випадку потреба в системному насиченні всього організму лікувальним засобом зменшиться або зовсім буде зайвою. У багатьох випадках фармакотерапія значними дозами лікарських препаратів системної дії буде заміщена на комбіноване лікування, при якому одночасно застосовуються лікарські препарати місцевої дії та більш низькі дози (або скорочені курси) вживання лікарських препаратів системної дії.

Широке використання таких технологій лікування стримується відсутністю спеціальних ЛЗ для місцевого застосування в урологічній

практиці. Нами здійснена спроба розширити можливість місцевого застосування антибактеріальної терапії найбільш поширених запальних захворювань сечовивідних шляхів – уретриту і циститу шляхом розробки складу і технології паличок.

Палички (Vasilli) – фармакопейна лікарська форма, яка за своїм складом та основними вимогами (фармако-технологічними, фізико-хімічними, біофармацевтичними) наближається до супозиторіїв. Особливістю паличок уретральних – вони повинні бути стерильними. Дана вимога, що не просто реалізується на практиці та відсутність спеціальних форм для їх розливу, стримують їх виробництво і застосування.

Активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) паличок, склад і технологія яких нами розроблені є йодопірон – комплексна сполука йоду з полівінілпіролідом, що володіє антисептичною, бактерицидною, протигрибковою та противірусною діями. Завдяки цьому ЛЗ, що виготовлені з його вмістом самостерилізуються. Як основу для виготовлення паличок нами обрано сплав поліетиленоксидів 1500 і 400 у співвідношенні (95:5), який витримує стерилізацію при $120 \pm 1^\circ\text{C}$ (автоклавування). Завдяки розчинності йодопірону у розплавленій основі, технологія паличок полягала в одержанні розчину АФІ в основі та його розливу у форми. У нашому дослідженні при виробництві паличок була використана форма для виливання, що виготовлена з бронзи, яка дозволяє одержувати палички діаметром 3 мм і довжиною до 10 см. Запропоновані нами палички середньою масою 1,0 г містять 50 мг йодопірону.

Стандартизацію розроблених паличок здійснювали (згідно вимог ДФУ 2 вид., 2014 р.) за наступними показниками: опис, ідентифікація, середня маса, рН, однорідність дозованих одиниць, розпадання (розчинення), кількісне визначення та стерильність.

Для підтвердження тотожності АФІ (йодопірону) використана кольорова реакція на йод активний з розчином крохмалю; рН розчину визначене потенціометричним методом знаходиться в межах 3,2 – 5,0; час розчинення паличок визначений за методикою ДФУ 2 вид., п. 2.9.2 дорівнює 26 ± 2 хв.

Кількісний вміст йоду активного в розроблених паличках визначали методом титрування за допомогою 0,05М розчину натрію тіосульфату з індикатором – розчином крохмалю. Як свідчать одержані дані вміст йоду активного у паличці не виходить за межі 85-115% від його вмісту, що зазначено у складі ЛЗ.

Додатково досліджено осмотичні властивості запропонованих паличок і показано, що вони володіють активною осмотичною дією, яка буде сприяти усуненню набряків та виділень, забезпечуючи очищення уражених інфекцією ділянок та прискоренню нормалізації всіх процесів та одужанню.

Зміст

Goryacha Olga V., Ilina Tetiana V., Kovaleva Alla M. SPECIES OF GALIUM L. GENUS AS PROMISING ANTICANCER AGENTS.....	4
Kashkur Y.V., Bizunok N.A. MAPex A NEW OPEN-SOURCE TOOL FOR LIGAND-BASED MOLECULE ALIGNMENT AND PHARMACOPHORE FEATURE EXTRACTION	7
Kazimova A.U., Aliev A. N., Yaqubov K. M. PHYTOTHERAPY DURING PREGNANCY.....	9
Khoma V., Martyniuk V., Matskiv T., Yunko K., Zacik U., Gnatyshyna L., Stoliar O. BIOCHEMICAL MANIFESTATIONS OF CHLORPROMAZINE EFFECT IN THE SINGLE AND COMBINE EXPOSURES ON THE MODEL ORGANISM	11
Kucher Tetyana APPLICATION OF THE INTERDISCIPLINARY RELATIONS TECHNIQUE AS A COMPONENT OF THE "CASE-STUDY" METHOD FOR FORMATION IN MEDICAL STUDENTS THE PRINCIPLES OF CLINICAL THINKING.....	13
Kudriavtsev A., Kudriavtseva T., Zeldakova V. GHRELIN AND FEATURES OF THE COURSE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH COMORBID TYPE II DIABETES MELLITUS IN PATIENTS OF YOUNG AGE	16
Lytkin D., Shebeko S., Mackiv T., Khoma V., Martynyuk V., Formanchuk R., Gnatyshyna L., Stoliar O. THE INVOLVING OF ZINC-METALLOTHIONEINS IN THE JOINT TISSUES RESPONSE UNDER THE ACUTE CARRAGEENAN-INDUCED GONARTHROSIS IN RAT	18
Martyniuk V., Khoma V., Mackiv T., Nikonchuk A., Kravchuk O., Gnatyshyna L., Stoliar O. MULTI-MARKER APPROACH IN THE ENVIRONMENTALLY RELEVANT CO-EXPOSURE OF BIVALVE MOLLUSK WITH MICROPLASTIC CONFIRMS NEW PHARMACOLOGICAL TARGETS OF IBUPROFEN	20
Mishchenko O., Yurchenko C. STUDY OF ANALGETIC ACTIVITY EXPRESSED BY THE THICK EXTRACT OF COMMON TANCY FLOWER.....	22

Mishchenko O. Ya., Kirichenko I. V. JUSTIFICATION OF THE EXPANIENCE OF TANACETUM PARTHENIUM (L.) HERB STANDARDIZED MEDICINES CREATION.....	23
Mishchenko O. Ya., Palagina N. Yu. STUDY OF 4-AMINO BUTANOIC ACID DERIVATIVES INFLUENCE ON THE CNS FUNCTIONAL CONDITION IN MICE	24
Roshchupkin A. O., Roshchupkin A. A. TOXIC PROPERTIES OF NEW NANOMATERIALS.....	25
Savych A.O., Marchyshyn S.M., Lemishka T.I. CHANGES IN PROTEIN METABOLISM IN DEXAMETHASONE-INDUCED INSULIN RESISTANT RATS UNDER THE INFLUENCE OF A PLANT MIXTURE.....	27
Sharipova E.M., Saitov Sh.O. THE ROLE OF IBUPROFEN IN THE TREATMENT OF PAIN SYNDROME IN COVID-19.....	29
Shevchenko O., Stepanenko H., Shvets O., Minukhina D. THE CHANGE IN CARBOHYDRATE METABOLISM DURING THE TREATMENT WITH DIFFERENT COMBINATIONS OF I-LINE ANTITUBERCULOSIS DRUGS	30
Sokolik Elena, Belenichev Igor MITOCHONDRIA IS A NEW PROMISING TARGET OF NEUROPROTECTION	32
Stravskyy Ya. S., Fedoniuk L.Ya., Skyba O.I. EVALUATION OF THE CYTOTOXICITY OF THE NANOTECHNOLOGICAL ORIGIN DRUGS OF FE/AG/AUNP AND BI/AGNP.....	33
Zhabotynska N.V., Ikromov T. IMPACT OF PHARMACOLOGICAL DRUG SELECTION ON COMPLIANCE OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION.....	35
Алмакаев М.С., Семенова К.Н. ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ИНЪЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА	36
Андреєва І.Д., Осолодченко Т.П., Рябова І.С. ПЕРВИННИЙ МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИХ КВЕРЦЕТИНУ ДЕРЕВИНИ МАЛИНИ ЗВИЧАЙНОЇ	38

Андрєєва І.Д., Осолодченко Т.П., Завада Н.П. РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРВИННОГО МІКРОБІОЛОГІЧНОГО СКРИНІНГУ ПОЛІФЕНОЛІВ МАЛИНИ ЗВИЧАЙНОЇ	40
Антоненко П.Б., Антоненко К.О. СУЧАСНИЙ СТАН ФАРМАКОГЕНЕТИКИ: ДОСЯГНЕННЯ ТА ВИКЛИКИ	42
Артемова К.О., Малоштан Л.М., Кононенко А.Г. СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ПАГОНІВ ВЕРБИ.....	44
Бабаєва С.М., Маджидова У.М., Магеррамова С.Н., Тахиров И.А., Асметов В.Я., Ганиев М.М. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ	45
Бабийчук Л.В., Бабийчук В.Г., Коваль С.Н. СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА МОЛОДЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПЛАЗМЫ КОРДОВОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА.....	47
Багирова Н.В. ПЕРСПЕКТИВЫ КОРРЕКЦИИ НЕГАТИВНОГО ВЛИЯНИЯ ЭТАНОЛА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ ВЕЩЕСТВАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.	50
Бібен М.І., Мельник М.В. ПЕРСПЕКТИВИ МЕДИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ БУЗИНИ ЧОРНОЇ ТА БУЗИНИ ТРАВ'ЯНИСТОЇ.....	51
Богату С.І. КОРЕКЦІЯ ОРАЛЬНОГО ДИСБІОЗУ ФІТОЗАСОБАМИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ НА ТЛІ ПРОВЕДЕННЯ АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ	53
Боцула І. В., Кіреєв І. В. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 1,2,3-ТРИАЗОЛО-1,4-БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ ЯК ПРОТИТРИВОЖНИХ ЗАСОБІВ	56
Бугай А.В., Семченко К.В. Риски комбинирования ХЛОРГЕКСИДИНА БИГЛЮКОНАТА С ДРУГИМИ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИМИ И АНТИСЕПТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ.....	57
Бутко Я.О., Меленченко Н.О. ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ НОВОЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗИ З АМІНОГЛІКОЗІДОМ	59

Водославський В.М., Лаврович У.В. МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛИСТЯ MELISSA OFFICINALISL.....	61
Гаврилов І.О., Штриголь С.Ю. ОЦІНКА ПСИХОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АНАЛОГА ФУНКЦІОНАЛЬНО АКТИВНОЇ ДІЛЯНКИ НЕЙРОПЕПТИДУ Y... ..	63
Гайнюк М.Б. СОРБЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ ЯБЛУЧНОГО ПЕКТИНУ	65
Ганиев М.М. ИЗУЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЭФФЕКТА НЕЙРОЛЕПТИКОВ ТИПИЧНОГО И АТИПИЧНОГО РЯДА	67
Ганиева Г.М., Гасымова Т.М., Мустафаева Н.А., Пашаева А.М. МЕЖМЕДИАТОРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ДАЕРГИЧЕСКОЙ И ГАМКЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМАМИ МОЗГА НА УРОВНЕ СТРИОНИГРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА	69
Гладких Ф.В., Чиж М.О., Белочкіна І.В. ВИВЧЕННЯ ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЇ АКТИВНОСТІ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ НА МОДЕЛІ ГАСТРОПАТІЇ, ІНДУКОВАНОЇ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ У ЩУРІВ.....	72
Гладченко О.М., Карабут Л.В., Матвійчук О.П. ГОСТРОФАЗОВІ БІЛКИ ЯК БІОМАРКЕР ПРИ ЗАПАЛЬНИХ УРАЖЕННЯХ НИРОКУ МОЛОДИХ ТА ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ	75
Гладченко О.М., Берловський Д.А. ЗАСТОСУВАННЯ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯ ТРАВМУВАННЯ КРУПНИХ СУГЛОБІВ.....	76
Гнатюк В.В., Волохов І.В. ВПЛИВ ЛЕВОКАРНІТИНУ НА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО РЕКОМБІНАНТНОГО ЕРИТРОПОЕТИНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК.....	77
Гращенко С.А., Кошева Е.Ю., Юдкевич Т.К., Еремін А.Ф., Лебединец І.А., Лаврик А.А., Москалев В.Б. ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ КРС	79
Гращенко С.А., Кошева Е.Ю., Юдкевич Т.К., Еремін А.Ф., Лебединец І.А., Лаврик А.А., Москалев В.Б., Ларьяновская Ю.Б. ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ КРС	81

Гутник В.В., Чепелев С.Н. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА	83
Гутник В. В., Лепетило Д.А., Чепелев С.Н., Досина М.О. АНТИКАНЦЕРОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ КЛОНИДИНА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА КЛЕТКИ ГЛИОМЫ С6 КРЫСЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ...	85
Ерстенюк Г.М., Гродюк Н.Ю., Грицик А.Р. СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ВИДІВ ТИРЛИЧУ В МЕДИЦИНІ.....	87
Єрмоленко Т.І., Паутіна О.І. ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ ГРИБІВ ЛИСИЧОК ЗВИЧАЙНИХ В ЕКСПЕРИМЕНТІ.....	89
Жегунова Г.П. ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХН – ФЕНІЛАНТРАНІНОВИХ КИСЛОТ	91
Зурдинова А.А., Шараева А.Т., Мирбеков Э.М., Касымова А.А., Жумагулова Д.С. <u>ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ(COVID-19).</u>	93
Іосипенко О.О., Кисличенко В.С., Омельченко З.І. ЛИСТЯ КАБАЧКІВ - ПЕРСПЕКТИВНА ЛІКАРСЬКА РОСЛИННА СИРОВИНА	96
Капелька І.Г., Штриголь С.Ю. <u>ИНГИБИТОРИ КАСКАДУ АРАХІДОНОВОЇ КИСЛОТИ:НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ ФАРМАКОПРОФІЛАКТИКИ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХОЛОДОВИХ ТРАВМ.</u>	97
Карабут Л.В., Єрбоменко Р.Ф., Гладченко О.М., МатвійчукО.П. ПРОФІЛАКТИЧНІ АСПЕКТИ ОСТЕОХОНДРОЗУ ХРЕБТА.	98
Карнеевич Е. Ю., Кутузова Н. В. РОБЕРТСОНОВСКИЕ ТРАНСЛОКАЦИИ КАК ПРИЧИНА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТРАНСЛОКАЦИОННЫХ ФОРМ СИНДРОМА ДАУНА И ПАТАУ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ МИНСКОЙ И ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТЕЙ	99
Карпушина С.А., Баюрка С.В. ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ МОНІТОРИНГ ТРИЦИКЛІЧНИХ АНТИДЕПРЕСАНТІВ	101

Карчевская К.И. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ТРАВЫ.....	103
Керімова Г.Ф., Рибак В.А. ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОСИЧНОСТІ СУХИХ ЕКСТРАКТИВ ЛИСТЯ ТА КОРЕНЕВИЦ IRIS HUNGARICA.....	105
Кличова Ф.К., Мусаева Д.М. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ - ВОПРОСЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ	106
Кравченко В.М., Сенюк І.В.,Шовкова О.В. ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ СЛИВИ ЗВИЧАЙНОЇ (PRUNUS DOMESTICA)	108
Кравченко Г.Б., Красільнікова О.А. ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ ЕКСТРАКТИВ З ЛИСТЯ ЛОХИНИ.....	110
Красільнікова О.А. ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБІТОРІВ МАР КІНАЗ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ	112
Кудокоцева О.В., Ломакин И.И., Мамонтов В.В. КОРРЕКЦИЯ ГЕМОДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫМИ КЛЕТОЧНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ КОРДОВОЙ КРОВИ.....	113
Куценко Т.О., Полторацька С.С., Бондарев Є.В. ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ВИВЧЕННЯ РІВНЯ ОБІЗНАНОСТІ НАСЕЛЕННЯ ПРО КОРЕКТНИЙ ВИБІР ПОЛІВІТАМІННОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ	116
Лацонова А.Ю., Дмитрієвський Д.І. СТВОРЕННЯ КАПСУЛ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ БІОЛОГІЧНО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НАСТОЙКИ «ФІТОСЕД»	117
Левих А.Е., Мамчур В.Й., Жилюк В.І. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМБІНАЦІЇ МЕТФОРМІН+ ПІРАЦЕТАМ НА РОЗВИТОК КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ У ЩУРІВ З АЛОКСАН-ІНДУКОВАНОЮ ГІПЕРГЛІКЕМІЄЮ. 118	
Литкін Д.В., Брюханова Т.О. ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ NMDA РЕЦЕПТОРІВ НА ХАРЧОВУ ПОВЕДІНКУ ХОМ'ЯЧКІВ З ДІЄТО-ІНДУКОВАНОЮ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ	121

Ломакин И.И., Кудокоцева О.В., Бабийчук В.Г. КРИОТЕРАПИЯ КАК ФАКТОР ПОТЕНЦИРОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА ..	123
Луценко Р.В., Сидоренко А.Г., Чечотіна С.Ю., Луценко О.А. МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ СКРИНІНГОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НОВИХ АНТИДЕПРЕСАНТІВ	126
Мариновська С.В., Струк О.А. ДОСЛІДЖЕННЯ ХІМІЧНОГО СКЛАДУFRANGULAALNUSMILL	127
Маслій Ю.С., Гарманчук Л.В., Рубан О.А., Беляєва А.В., Довбинчук Т.В. ВИЗНАЧЕННЯ АНТИ/ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЕФЕКТІВ АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ У ПОЄДНАННІ З ЛІЗОЦИМУ ГІДРОХЛОРИДОМ НА ЕМБРІОНАЛЬНІ КЛІТИНИ ЛІНІЇ НЕК293	129
Маслов О.Ю., Колісник Ю.С. ВИЗНАЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК З ЕКСТРАКТОМ ЗЕЛЕНОГО ЧАЮ	131
Матвійчук О.П., Гладченко О. М., Карабут Л.В. ЗАЛЕЖНІСТЬ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19 ВІД ПОКАЗНИКІВ ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ	132
Меликова Н.В., Асметов В.Я. ОЖИРЕНИЕ И НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ - ВЗАИМОСВЯЗАННЫЕ ПРОЦЕССЫ	133
Мельник М.В., Нагірняк А.В. ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ТАНІНІВ ALLIUM SATIVUM L., ВИРОЩЕНИХ В УМОВАХ ПРИКАРПАТТЯ.....	136
Мельник М.В., Мацелик Д.В ДОСЛІДЖЕННЯ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ТРАВИ БУРКУНУ БІЛОГО.....	137
Мерзлікін С.І., Горбенко Н.І., Мерзлікіна Л.І. СИНТЕЗ ТА АНТИДІАБЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СОЛІ МЕТФОРМІНУ З ПОХІДНИМ КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ.....	139
Мехралиева С.Дж.,Гашамли А.Э., Мусаева С.Э. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО СКРАБА НА ПРИРОДНОЙ ОСНОВЕ ДЛЯ ПРОБЛЕМНОЙ КОЖИ	140

Міщенко М.В., Штриголь С.Ю. 5-[(Z)-(4-НІТРОБЕНЗИЛІДЕН)]-2-(ТІАЗОЛ-2-ІМІНО)-4 ТІАЗОЛІДИНОН — ПЕРСПЕКТИВНИЙ АНТИКОНВУЛЬСАНТ	143
Насырова С.З., Мусаева Д.М. ИЗМЕНЕНИЕ MORFOMETРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ПОЛИПРАГМАЗИИ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ	144
Ніконов А.Ю., Воронкіна І.А., Смірнова О.Л., Мусієнко В.Г., Житомирський А.О. ВИВЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ S. AUREUS ДО ПРЕПАРАТИВ НА ОСНОВІ НАНОЧАСТОК ЗОЛОТА	146
Осолодченко Т.П., Андреева І.Д., Завада Н.П. РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРВИННОГО МІКРОБІОЛОГІЧНОГО СКРИНІНГУ МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИХ КВЕРЦЕТИНУ НАВКОЛОПЛІДНИКУ АБРИКОСУ ЗВИЧАЙНОГО	148
Осолодченко Т.П., Андреева І.Д., Рябова І.С. ПЕРВИННИЙ МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ ЛИШАЙНИКОВИХ РЕЧОВИН SETRALIA ISLANDICA.....	150
Остапчук К.В. ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЕГІНТЕРФЕРОНОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИДУ ІНТЕРФЕРОНУ У ОДЕСЬКОМУ РЕГІОНІ.....	152
Очилов А.К., Мусаева Д.М. ОСОБЕННСТІ ГЕНА СУР2С19 У ПАЦІЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ В БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ	153
Очилова Г.С., Мусаева Д.М. ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MDR-1 НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ	155
Панфілова Г.Л., Пульний Ю. Ю. ПРОТИПУХЛИННЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ПРИ ЗАПУЩЕНОМУ РАКУ ЛЕГЕНІВ З ІНТЕРСТИЦІАЛЬНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНІВ	157
Підгайна В.В., Малоштан Л.М. РАНОЗАГОЮВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ КРЕМУ НА ОСНОВІ КОРИ ВЕРБИ БІЛОЇ	158
Погосян О.Г., Полуян С.М. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ТА ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ АНТИАНГІНАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ	159

Полуденко Г.О. ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ СҮР3А4 *1G У ПРОГНОЗУВАННІ ГЕПАТОКСИЧНОСТІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ.....	160
Посохов Є.О., Бевзюк Д.О., Касян Н.О. НАБІР ФЛУОРЕСЦЕНТНИХ ЗОНДІВ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН СТАНУ ЛІПІДНИХ МЕМБРАН ВНАСЛІДОК ДІЇ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН.....	161
Приступа Б.В. ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЕСТЕРІВ ІБУПРОФЕНУ ПРИ ЇХ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ В ПОСДНАННІ З НИЗЬКОЧАСТОТНИМ УЛЬТРАЗВУКОМ.....	162
Прихожий С.С., Пожарицкий А.М. ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКА КОРОНАВИРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ВИЗВАННОЇ COVID-19	164
Прокопюк В.Ю., Прокопюк А.В. КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ.....	167
Романік К.О., Койро О.О. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМБІНАЦІЇ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА L-АРГІНІНУ НА ПЕРЕБІГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	169
Руцак Н.І., Годованюк В.В. СУЧАСНИЙ СТАН ВИКОРИСТАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	170
Рябова О.О., Кашута В.Є. ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ІНГІБІТОРІВ ЯНУС-КІНАЗ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ДЕРМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ	171
Рядних О.К. ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПОЛЕГШЕННЯ АДАПТАЦІЇ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ	173
Самойлов Є.Л., Гнатюк В.В. ДОСЛІДЖЕННЯ АЛЕРГЕННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ АЇРУ	174
Старченко Г.Ю., Феняк С.М. ФІТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВИДІВ РОДУ СОБАЧА КРОПИВА.....	176

Стороженко Г.В. ВПЛИВ НА МЕТАБОЛІЗМ СФІНГОЛІПІДІВ ЯК СТРАТЕГІЯ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ	177
Ткаченко А.С., Онищенко А.И., Клочков В.К., Ефимова С.Л., Кавок Н.С., Прокопюк В.Ю. ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ ОРТОВАНАДАТА ГАДОЛИНИЯ НА ГЕНЕРАЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VIVO.	178
Ткаченко А.С., Кот Ю.Г., Онищенко А.И., Прокопюк В.Ю. ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ E407a НА ЭРИПТОЗ	180
Толмачова К.С. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВОГАЛЕНОВОГО ФІТОКОМПЛЕКСА ПАГОНІВ БАГНА ЗВИЧАЙНОГО.....	182
Трутаєва Л.М., Цубанова Н.А. МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ.....	184
Туркевич Ю.Ю., Водославський В.М. ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПІДБІЛУ ЗВИЧАЙНОГО ТА МОЖЛИВИХ ДОМІШОК	187
Тымчишин О.Л. ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МЕДГЕРМА НА СЕРОТОНИНЭРГИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ	189
Филимоненко В.П. МІСЦЕ ІНГІБІТОРІВ РЕАБСОРБЦІЇ ГЛЮКОЗИ В ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ	190
Цеменко К.В. АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСУ ГЛІКОЗИДІВ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК З ЛИСТЯ БРУСНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ В КОМБІНАЦІЇ З АМІНОКИСЛОТОЮ АРГІНІН	192
Цивунін В.В., Штриголь С.Ю., Міщенко М.В., Капелька І.Г. ДИГОКСИН У СУБКАРДІОТОНІЧНИХ ДОЗАХ ПОТЕНЦІЮЄ АНТИКОНВУЛЬСИВНИЙ ЕФЕКТ КЛАСИЧНИХ ПРОТИЕПЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА БАЗОВИХ МОДЕЛЯХ ПЕРВИННО-ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ СУДОМ.....	193
Чернявскі Е.С. ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИНАБРЯКОВОЇ АКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО РОСЛИННОГО ЗАСОБУ ІЗ ПРОТИАЛЕРГІЧНОЮ ДІЄЮ	196

Чернявська О.О., Бабійчук В.Г., Мамонтов В.В. УЛЬТРАСТРУКТУРА ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ КРОВОНОСНИХ КАПІЛЯРІВ МІОКАРДА СТАРИХ ЩУРІВ З АЛІМЕНТАРНИМ ОЖІРІННЯМ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТУ КОРДОВОЇ КРОВІ ЛЮДИНИ.....	198
Чечотіна С.Ю., Луценко Р.В., Сидоренко А.Г., Дев'яткіна Т.О., Мариняк Д. К. ПОШУК ПРОТИВІРУСНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ COVID-19	201
Чиж Ю.О., Марченко Л.М., Репін М.В., Говоруха Т.П., Строна В.І. ЗАСТОСУВАННЯ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ХРОНІЧНІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ.....	203
Чопенко В.В., Зупанець І.А., Шебеко С.К., Зімін С.М. ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ 1-R-1H-2,1-БЕНЗОТІАЗИН 2,2-ДІОКСИДУ ТА 1,2-БЕНЗОКСАТІЇН 2,2-ДІОКСИДУ.....	206
Шаталова О.М. СТАН БІОХІМІЧНИХ СИСТЕМ КРОВІ БІЛИХ ЩУРІВ В УМОВАХ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТУ ТА ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ ГРИБІВ ШИЇТАКЕ	208
Шемонаєва К.Ф., Матюшкіна М.В., Кресюн В.Й., Сейфулліна І.Й. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НОВИХ (Mg, Li) ТАРТРАТОГЕРМАНАТІВ (IV) НА АГРЕСИВНО-ЗАХИСНУ ТА КОНФЛІКТНУ ПОВЕДІНКУ ЩУРІВ	209
Шеремета Л.М. ПРО ВПЛИВ ЯБЛУЧНОГО ПЕКТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНЕВОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ГОСТРО АЛКОГОЛІЗОВАНИХ ЩУРІВ	211
Штриголь С.Ю., Товчига О.В., Степанова С.І., Овчіннікова Е.А. ОБІЗНАНІСТЬ ЗДОБУВАЧІВ ВИЩОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ ЩОДО ЗАМІННИКІВ ХАРЧОВОЇ СОЛІ В КОНТЕКСТІ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ВДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	213
Щокіна К.Г., Дроговоз С.М., Белік Г.В. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ РАЛЕЙКІНУ НА ПЕРЕБІГ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ЩУРІВ	215
Юнусова С.І. ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ЯКІРЦІВ СЛАНКИХ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ	218

Яворська В.В., Старченко Г.Ю. ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ВЕНОТОНІЗУЮЧОЇ ДІЇ	219
Яремчук П.В., Водославський В.М. ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ КОРЕНЕВИЦ ZINGIBER OFFICINALE У ТРАДИЦІЙНІЙ ТА НАРОДНІЙ МЕДИЦИНІ.....	220
Ярмолюк Я.І., Дмитрієвський Д.І. ПАЛИЧКИ УРЕТРАЛЬНІ – ЛІКАРСЬКА ФОРМА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ	222