

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**факультет медико-фармацевтичних технологій**  
**кафедра фармакології та фармакотерапії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему **«ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ**  
**ФРИГОПРОТЕКТОРНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ КАПСУЛ**  
**«ГЛЮЦИНКОВІТ»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи Фс18(4,5з)дв-01а  
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Наталія ДЕМЧЕНКО

**Керівник:** завідувач кафедри фармакології  
та фармакотерапії, д.мед.н., професор

Сергій ШТРИГОЛЬ

**Рецензент:** завідувач кафедри клінічної фармакології  
ІПКСФ, д.фарм.н., професор Оксана МІЩЕНКО

**Харків – 2023 рік**

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційну роботу присвячено обґрунтуванню вдосконалення профілактики холодової травми шляхом застосування капсул «Глюцинковіт». Встановлено, що за профілактичного введення вмісту капсул у дозі 50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом при холодовій травмі тривалість життя мишей збільшується на 25%, а температура тіла щурів зменшується в мінімальному ступені. Ацетилсаліцилова кислота (25 мг/кг) поступається «Глюцинковіту» як фригопротектор. Робота містить вступ, 4 розділи, 1 таблицю, 3 рисунки, 119 посилань на джерела літератури, загальний обсяг – 52 сторінки.

*Ключові слова:* «Глюцинковіт», експеримент, холодова травма, профілактика.

## ANNOTATION

The qualification work is devoted to the justification of improving the prevention of cold injury by using "Glyutsinkovit" capsules. It has been established that the life time of mice increases by 25%, and the body temperature of rats decreases to a minimal degree with the prophylactic administration of the contents of capsules in a dose of 50 mg/kg with glucosamine hydrochloride in cold injury. Acetylsalicylic acid (25 mg/kg) is inferior to "Glucinkovit" as a frigoprotector. The thesis consists of an introduction, 4 chapters and contains 1 table, 3 figures, 119 references; the total volume is 52 pages.

*Key words:* "Glyutsinkovit", experiment, cold injury, prevention.

## ЗМІСТ

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХОЛОДОВОЇ ТРАВМИ ТА ПОШУК НОВИХ ПІДХОДІВ ДО ЇЇ ЛІКУВАННЯ.....	8
1.1 Холодова травма — важлива медична та соціальна проблема.....	8
1.2 Характеристика сучасних фригопротекторних препаратів.....	10
1.3 Фармакологічні властивості глюкозаміну гідрохлориду.....	14
1.4 Капсули «Глюцинковіт»: склад, теоретичне обґрунтування доцільності використання з фригопротекторною метою.....	22
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	26
2.1 Експериментальні тварини.....	26
2.2 Методики дослідження фригопротекторної дії на мишах і щурах..	27
2.3 Досліджувані препарати.....	27
2.4 Статистичний аналіз .....	28
РОЗДІЛ 3 ВПЛИВ «ГЛЮЦИНКОВІТУ» ТА АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ЗАГАЛЬНОГО ОХОЛОДЖЕННЯ.....	30
3.1 Дослідження впливу фригопротекторів на витривалість мишей до гострого холодового впливу .....	30
3.2 Дослідження впливу фригопротекторів на витривалість щурів до гострого холодового впливу .....	31
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	33
ВИСНОВКИ.....	38
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	40
ДОДАТКИ	

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АТФ — аденозинтрифосфат;

Г г/х — глюкозаміну гідрохлорид;

НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати;

ХТ — холодова травма;

ЦНС — центральна нервова система.

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Поліпшення стану здоров'я населення було та залишається пріоритетною метою медицини та фармації. Це завдання набуває особливого значення в умовах воєнного стану, який триває в Україні вже майже рік. З-поміж факторів, що зумовлюють як погіршення стану здоров'я населення, так і депопуляцію сучасної України, значне місце посідають впливи несприятливих екологічних чинників, зокрема холоду. В умовах осінньо-зимового сезону гостра холодова травма (ХТ) і в мирний час трапляється досить часто [1 — 4]. З урахуванням масштабного руйнування енергетичної інфраструктури України внаслідок російської агресії ризику ХТ зростають для всього населення, в т.ч. цивільного, а особовий склад Збройних сил України додатково зазнає холодового впливу на фронті [5].

Профілактика та лікування ХТ розроблені недостатньо. Їх удосконалення не втрачає актуальності, оскільки кількість потерпілих постійно зростає [6 — 10]. Тому необхідно розробляти та впроваджувати ефективні та безпечні фригопротектори — лікарські препарати, що збільшують опірність організму до впливу холоду. Фригопротектори не є усталеною групою лікарських засобів, розвиток якої триває. До них належать препарати, що впливають на різні ланки патогенезу ХТ, що буде докладно розглянуто в огляді літератури. З огляду на роль запальних механізмів ХТ серед цих препаратів привертають увагу протизапальні засоби [11 — 14], але важливо, щоб фригопротектори мали політропний механізм впливу, що стосується низки патогенетичних ланок. До речовин з таким впливом належить глюкозаміну гідрохлорид (Г г/х) [15], проте на сучасному фармацевтичному ринку фригопротекторні препарати, що містять Г г/х, відсутні.

На підставі результатів численних досліджень [15 — 19 та ін.] проф. С. Ю. Штриголь запропонував склад оригінального препарату «Глюоцинковіт» у капсулах, який випускає ТОВ «ЛЕДА» (м. Харків).

«Глюцинковіт» містить Г г/х, аскорбінову кислоту, рутин, цинку піколінат і призначений насамперед для профілактики ХТ, а також для профілактики вірусних інфекцій, застудних захворювань. Наведені вище обставини зумовили мету й завдання цього дослідження.

**Мета роботи** — оцінити в експерименті фригопротекторні властивості «Глюцинковіту».

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **завдання:**

1. Визначити вплив «Глюцинковіту» на тривалість життя мишей із моделлю гострого загального охолодження.
2. Визначити вплив «Глюцинковіту» на температуру тіла щурів із моделлю гострого загального охолодження.
3. Узагальнити отриманні дані, зробити висновки та пропозиції.

**Об'єкт дослідження** — фармакотерапія ХТ.

**Предмет дослідження** — фригопротекторні властивості «Глюцинковіту» в порівнянні з відомим фригопротектором ацетилсаліциловою кислотою.

**Методи дослідження** — фармакологічні (модель гострої ХТ у мишей та щурів), статистичні.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати обґрунтовують перспективність використання комбінації Г г/х з низкою вітамінів і мінералів для вдосконалення профілактики ХТ. Капсули «Глюцинковіт» на волонтерських засадах 2021 року передано Національній гвардії України (зимові навчання, бойові операції), а 2022 року — бійцям ЗСУ на фронт.

**Наукова новизна.** Вперше показано, що капсули «Глюцинковіт» значно збільшують тривалість життя мишей і ступінь зниження температури тіла щурів моделлю гострого загального охолодження.

**Апробація результатів роботи та публікації.** За темою кваліфікаційної роботи опубліковано тези доповіді:

Демченко Н.О., Штриголь С.Ю. Фригопротекторна ефективність капсул «Глюцинковіт». Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х. : Вид-во НФаУ, 2022. – С. 126-128.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, експериментальної частини, аналізу та обговорення результатів, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, додатків. Загальний обсяг кваліфікаційної роботи — 52 сторінки друкованого тексту. Робота містить 1 таблицю, 119 посилань на літературні джерела (з них 84 — кирилицею та 35 — латиницею).

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ СТАН ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХОЛОДОВОЇ ТРАВМИ ТА ПОШУК НОВИХ ПІДХОДІВ ДО ЇЇ ЛІКУВАННЯ

#### 1.1 Холодова травма — важлива медична та соціальна проблема

ХТ трапляється не лише в країнах із холодним кліматом [20]. Частка пацієнтів з такими ураженнями коливається в межах 3-30%, що залежить від сезону. Інвалідизація при відмороженнях перевищує 30%, а при тяжких ураженнях сягає навіть 94% [2, 22, 23]. ХТ має місце в різних сферах життя, трапляється у військових, особливо під час зимових бойових дій, так і в цивільного населення (екстремальні зимові види спорту, особливо гірськи лижі, катання на ковзанах, альпінізм, спортивний туризм, тощо).

Домінуючими безпосередніми причинами ХТ є тривале перебування в умовах низьких температур і високої вологості повітря, значні фізичні навантаження [24—27]. Щодо бойових дій, які, як вже зазначено, для сьогодення України мають особливе значення, — з давніх-давен втрати військових мали епідемічний характер. Санітарні втрати французької армії у 1812 р. склали понад 120 тисяч, під час другої Світової війни втрати військ СРСР сягали 5-11%, армії США — 10-25%, при цьому ХТ посідала друге місце, поступаючись лише вогнепальним пораненням [28—34]. Ще до повномасштабного вторгнення Росії в Україну, коли бої точилися лише на Сході Україн, проблема ХТ серед військових постала досить гостро [35, 36].

Навіть неповні статистичні дані свідчать, що в Україні від ХТ померло в 2006 р. 1044 осіб, у 2010 р. — 432, у 2012 р. — 190 [7, 8, 37, 38]. Але справжні цифри можуть бути значно вищі, позаяк діагноз гіпотермії не завжди належним чином верифікується [39, 40]. Від грудня 2010 р. до лютого 2011 р. від ХТ в Україні загинуло 408 осіб, переважно в Донецькій області (126), менше в Запорізькій (53) Волинській (30), Харківській (26), Київській (21), Хмельницькій (19), а загалом за цей період ушпиталено з



відмороженнями та переохолодженням 4257 осіб [41]. У кранах ЄС унаслідок ХТ взимку 2012 р. загинуло понад 500 осіб, у т.ч. у Польщі 82, у країнах Балтії — 34, у Балканських країнах — 37, в Італії — 40 [42, 43].

Як свідчать дані Центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф України, з 12 грудня 2018 року по 8 січня 2019 р. по допомогу до закладів охорони здоров'я звернулись понад 1037 осіб із ХТ, 955 з них ушпиталено [9, 44], а 50 пацієнтів померло [45, 46].

Ризик ХТ зростає під впливом низки факторів, у тому числі соціально-економічних негараздів, зловживання алкоголем, похилого віку, фонових захворювань (насамперед серцево-судинних), несприятливих умов довкілля (стихійні лиха, різке похолодання, сильний вітер, висока вологість повітря тощо), відсутність ефективних засобів захисту, незручне взуття, що стискає кінцівки [47—49]. Навіть дуже низьки температури при сухому повітрі та відсутності сибного вітру не викликає ХТ, якщо людина добре захищена та/або адаптована до холоду. Тяжка ХТ можлива при зовнішній температурі повітря вище нуля (навіть  $+8-10^{\circ}\text{C}$ ) за високої вологості повітря та сильному вітрі. За тривалого впливу холоду в осіб з обмеженою рухливістю виникає ризик розвитку «траншейної стопи» [50—53], що актуально для умов бойових дій. Що нижче температура довкілля, то частіше виникають ХТ — як загальне охолодження (замерзання), так і відмороження, у т.ч. контактні, коли оголена поверхня тіла безпосередньо контактує з охолодженим предметом [54]. Проблема відморожень набула великого соціального значення через високу частоту виходу на інвалідність [50]. Вона стосується насамперед безхатченків, осіб, що зловживають алкоголем, і є актуальною і в Україні, і в західних країнах [55—57]. Особливість відморожень — незначна виразність клінічної симптоматики на ранніх етапах ХТ, що часто веде до несвоєчасного лікування [2, 58].

Дотримання правил перебування на морозі убезпечує від ХТ, що переконливо підтверджує тривалий досвід освоєння екстремальних широт — Арктики та Антарктики [59].

Заслуговує на обговорення низка факторів, що знижують загальну опірність організму до впливу холоду. До них належать недостатня фізична підготовка, тривала нерухомість, що погіршує системний та локальний кровоплин, погане харчування, втота та особливо перевтота, тяжкі загальні захворювання [33, 60]. Особливо слід відмітити небезпеку стану алкогольного сп'яніння. Неадекватна оцінка ситуації особою, що перебуває на холоді в стані алкогольної інтоксикації, втрата контролю над поведінкою, пригнічення ЦНС, розширення судин, що сприяє втраті тепла значно збільшують ризик тяжкої ХТ, у т.ч. зі смертельним наслідком [61, 62]. До 75 % смертей від ХТ спостерігається саме на тлі алкогольної інтоксикації [63, 64]. Оскільки зловживання алкоголем трапляється досить часто, вплив цього чинника на ХТ є суттєвим.

Отже, дані літератури переконливо свідчать про високу актуальність проблеми ХТ як у медичному, так і в соціальному аспекті, що зумовлює необхідність удосконалення профілактики та лікування цієї патології.

## **1.2 Характеристика сучасних фригопротекторних препаратів**

Фригопротектори — відносно нове поняття фармакології. Це група лікарських препаратів із різними механізмами дії, що впливають на різні ланки ХТ, збільшують опірність організму до впливу холоду та показані для профілактики та лікування відморожень і загального охолодження [65]. Фригопротектори наразі не мають усталеної класифікації.

До базисного фригопротекторного препарату висуваються такі вимоги: корекція енергетичного та пластичного обміну, захист клітинних мембран від вільнорадикального окиснення, стимуляція процесів регенерації, оптимізація нейроендокринної регуляції, посилення неспецифічної імунорезистентності, поліпшення мікроциркуляції [65].

У фармакологічній корекції ХТ можна виділити 2 підходи [66]. Перший з них — переважний вплив на механізми терморегуляції, другий

скеровано переважно на підвищення резистентності тканин до дії низьких температур, що забезпечує функціонування організму навіть при виразній гіпотермії.

Генерація метаболічного тепла на клітинному рівні за впливу холоду відбувається кількома шляхами. До них належать збільшення субстратного та ензиматичного забезпечення теплопродукції; утилізація найвигідніших джерел енергії, перш за все низькомолекулярних субстратів окиснення; зсув співвідношення між окисненням та фосфорилуванням на користь першого; утилізація АТФ в органах функціональної системи, що домінує [67].

Аскорбінова кислота, що вводиться за 1 год до холодового впливу, уповільнює зниження ректальної температури та сприяє нормалізації гемодинаміки, підтримує високий рівень кортикостероїдів, синтез яких у наднирниках посилює при охолодженні. В результаті поліпшується перебіг холодової стрес-реакції [68]. На тепловий баланс організму в умовах низьких температур, стан ЦНС, систем кровообігу та дихання позитивно впливає кофеїн. Він та інший метилксантин теофілін посилюють калоригенну дію норадреналіну [69].

На адаптацію до холоду впливають деякі психотропні засоби. Зокрема, психостимулятор амфетамін (непрямий адреноміметик) сприяв збільшенню працездатності на 29,4%, але значний адиктивний потенціал амфетаміну обмежує його використання, що стосується й фригопротекторного ефекту. Інший перспективний психостимулятор з актопротекторною та імуномодувальною дією адамантилбромфеніламін (бромантан) активує головний мозок через дофамінергічну систему [70].

Фригопротекторні властивості притаманні актопротекторам «Яктон» (містить сукцинат моно(2-диметиламіно)етилловий ефір бурштинової кислоти); етилтіобензімідазолу гідроброміду (бемітил), що посилює синтез ензимів енергетичного обміну, поліпептидних гормонів, стимулює глюконеогенез та антиоксидантний захист. Бемітил відсутній на сучасному фармацевтичному ринку України. Захисту від дії холоду сприяє амтизолу

сукцинат, що активує гліколіз і, відповідно, анаеробне утворення АТФ. Ефективно проти діє ХТ при мінімальних порушеннях функціонального стану організму комбінація сіднокарбу (10 мг), яктону (0,4 г), бемітилу (0,25 г) та глютаміновою кислоти або метіоніну (по 0,5 г) [70, 71].

Профілактиці ХТ сприяють вітаміни — не лише вже згадана аскорбінова кислота, а й токоферолу ацетат; фригопротекторні властивості має також гепато- та кардіопротектор есенціале, ноотропний засіб пірацетам [71—73]. Тривалість життя мишей на моделі ХТ збільшує препарат, що його виділено з водоростей *Laminaria sacchara* [74].

Оскільки патогенез ХТ значною мірою зумовлений запаленням, як фригопротектори використовують протизапальні засоби — інгібітори каскаду арахідонової кислоти. На перших етапах це були нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) — ацетилсаліцилова, мефенамова кислота, мелоксикам [75—77]. Останні дослідження в цьому напрямі показали, що з-поміж 10 інгібіторів каскаду арахідонової кислоти з різними механізмами дії (неселективні та селективні інгібітори ЦОГ парацетамол, ацетилсаліцилова, мефенамова кислоти, ібупрофен, диклофенак натрію, мелоксикам, целекоксиб, еторикоксиб, подвійний інгібітор ЦОГ-2/5-ЛОГ дарбуфелон, блокатор лейкотриєнових рецепторів монтелукаст) найбільш ефективними фригопротекторами є диклофенак натрію та еторикоксиб, а абсолютним лідером за критерієм запобігання гіпотермії є диклофенак натрію [11—14]. При цьому існує певна дисоціація між протизапальними та фригопротекторними властивостями: диклофенак натрію за умов низької температури докільця різко зменшує протизапальні властивості, але залишається ефективним фригопротектором [11]; до того ж на моделі гострого загального охолодження в щурів диклофенак менше за еторикоксиб пригнічує запальний каскад арахідонової кислоти, але практично повністю запобігає зниженню температури тіла тварин [14], зменшує прови холодового стресу за триадою Сельє, максимально відновлює функціональний стан ЦНС, серця, нирок без посилення гастротоксичності [78, 79]. Це вказує на

важливість подальших пошуків тонких механізмів фригопротекторного ефекту НПЗП, у т.ч. з боку впливу на гемореологічні властивості.

Антиінтерлейкінові протизапальні агенти також мають фригопротекторні властивості. В експерименті лікувальне або профілактичне застосування рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 ралейкіну при ХТ значно збільшує час виживання тварин, при цьому перевершує ацетилсаліцилову кислоту. Зазначений засіб значно поліпшує стан ЦНС і опорно-рухового апарату (підвищує пригнічені показники локомоторної, дослідницької активності та емоційності, покращує показники ротарод-тесту, фізичну витривалість), збільшує видільну функцію нирок і поліпшує їх здатність до концентрування сечі у відновному періоді після ХТ. У механізмі фригопротекторної дії можуть брати участь і протизапальні, і нейропротекторні властивості ралейкіну [80].

Зазначені лікарські засоби не завжди можуть бути використані в клінічних умовах при ХТ через побічні ефекти та протипоказання. Фітопрепарати, хоча й поступаються вищенаведеним засобам за ефективністю, мають кращий профіль безпеки. Один із таких фітопрепаратів — збір, що містить траву звіробою (1 частина), листя берези повислої (2 частини), траву горця пташиного (1 частина), траву материнки звичайної (2 частини), корінь солодки голої (1 частина), квітки календули лікарської (1 частина). Цей фітозбір чинить протизапальний, седативний ефекти, покращує м'язовий тонус [81]. Ще один фітозбір «Фітоморозко» чинить фригопротекторний ефект за профілактичного прийому у формі настою, також допомагає в лікуванні відморожень. Збір містить траву деревію звичайного, квітки ромашки аптечної, траву звіробою, листя берези повислої, траву горця пташиного, корінь солодки, плоди шипшини (співвідношення 2:1:2:1:1:1:1). Фармакологічні властивості збору «Фітоморозко» подібні до таких попереднього фітозбору [82].

Отже, для профілактики та лікування холодкових травм використовують фригопротектори з різними механізмами дії. При цьому має місце певний

розрив між фригопротекторами, що застосовують у клінічній практиці, та препаратами, які можна вважати перспективними фригопротекторами в експерименті. З огляду на недостатність арсеналу та не завжди високу ефективність сучасних фригопротекторів, не втрачає актуальності пошук нових препаратів, що виявляють захисну дію при ХТ і при цьому практично не мають протипоказань. До таких засобів можна віднести ті, що містять Г г/х. Різнобічному дослідженню Г г/х як потужного фригопротектора з політропним механізмом дії присвячено багаторічні дослідження Є. В. Бондарева під керівництвом С.Ю. Штриголя, зокрема [15—19]. Але на фармацевтичному ринку України відсутні препарати Г г/х з доведеними фригопротекторними властивостями. Тому доцільно створення такого засобу. Необхідно докладно охарактеризувати фармакологічні властивості Г г/х. Цьому присвячена наступна частина огляду літератури.

### 1.3 Фармакологічні властивості глюкозаміну гідрохлориду як обґрунтування доцільності його використання з метою фригопротекції

Полімодалним властивостям аміноцукору глюкозаміну присвячено чимало досліджень. Цю речовину ще в 1876 р. отримано з хітину ракоподібних (D. Ledderhose), а в 1939 р. W. Haworth встановлено її стереоізометричну структуру (рис. 1.1).

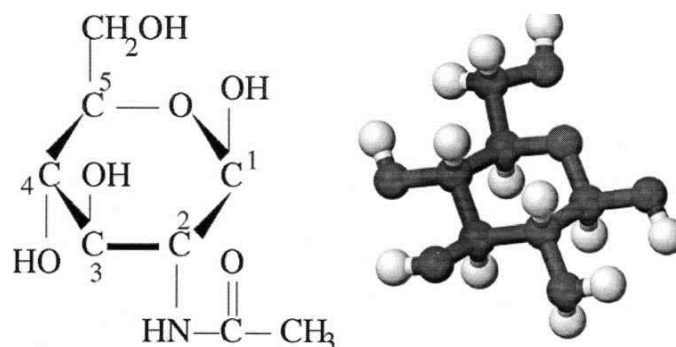


Рис. 1.1 Структурна формула глюкозаміну

Чистий глюкозамін як основа становить 83 % від маси Г г/х. Саме Г г/х найпростіший в отриманні. Ця сіль одна з найбільш хімічно стійких похідних глюкозаміну. У клініці глюкозамін застосовується у вигляді двох солей — гідрохлориду та сульфату як для монотерапії, так і в комбінаціях з іншими хондропротекторами та НПЗП в пероральних лікарських формах, мазях, гелях і кремах [83]. Але виразні фригопротекторні властивості притаманні Г г/х, а не глюкозаміну сульфату [84].

У складі Г г/х міститься близько 83-88% глюкозаміну проти 59-65% у глюкозаміну сульфаті. При прийомі всередину глюкозамін добре всмоктується, але за рахунок кращої розчинності біодоступність Г г/х вище, ніж у глюкозаміну сульфату (відповідно 95% і 80%). Г г/х більш стабільний на відміну від глюкозаміну сульфату, який потрібно стабілізувати хлоридом калію або хлоридом натрію. Обидві форми мають хорошу біологічну доступність. Але при прийомі 1500 мг глюкозаміну сульфату, що його стабілізовано хлоридом натрію, людина додатково до 400 мг кухонної солі. Це перевантажує організм іонами натрію, що зумовлює обмеження до використання таких препаратів при артеріальній гіпертензії, набряковому синдромі тощо [85].

Найбільше екзогенного глюкозаміну накопичується в суглобовому хрящі, печінці, нирках, легенях, головному мозку. Із глюкозаміну синтезуються глікозаміноглікани, N-ацетилгалактозамін, що створюють матрикс сполучної тканини, а також протеоглікани. Колаген (найпоширеніший білок організму) вбудований у цей матрикс, створюючи гнучку структуру волокон, що відрізняє хрящ від кістки еластичністю. Лише близько 1% екзогенного глюкозаміну досягає тканин суглобів, тому хондропротекторне застосування засобів із глюкозаміном має тривати щонайменше 4-6 місяців для насичення хряща цим аміноцукором [86].

Дослідження фармакологічних властивостей глюкозаміну виконуються в НФаУ протягом понад 40 років (наукові школи професорів С. М. Дроговоз, І. А. Зупанця, Л. В. Яковлевої, С.Ю. Штриголя).

Глюкозаміну притаманний широкий спектр фармакологічної активності. Синтезовано похідні глюкозаміну з протизапальними, аналгетичними, мембраностабілізуючими, гепато-, нефро-, кардіо-, гастро-, гравідо-, хондропротекторними, противиражковими, антиоксидантними властивостями [87—89]. Вони сприяють регенерації тканин, чинять ранозагоювальну дію, потенціюють ефекти НПЗП. Для лікування захворювань сполучної тканини використовують комбінації НПЗП із солями глюкозаміну («Артифлекс ультра», «Терафлекс адванс» тощо).

Найбільша кількість досліджень присвячена протизапальній дії глюкоза міну. У її механізмі значну роль відіграє антиоксидантна активність. Молекула глюкозаміну здатна створювати умови, за яких відновні властивості домінують над окиснювальними. Глюкозамін нейтралізує вільні радикали, окиснювальні агенти, пригнічує запальні реакції, стабілізує мембрани лізосом, впливає на обмін біогенних амінів, інгібує гіалуронідазу, завдяки чому виявляє численні органопротекторні ефекти. Глюкозамін також пригнічує автоімунні реакції, що беруть участь в механізмах ураження суглобового хряща, тому успішного використовується для лікування остеоартриту [90—96]. Принципово новий аспект механізму протизапальної дії глюкозаміну полягає в активації гуморальної та пригніченні клітинної ланки імунної відповіді на пошкодження, що супроводжується анти комплементарною активністю, інгібуванням прозапальних інтерлейкінів і металопротеаз [97]. Як протизапальному агентові глюкозаміну притаманні антиальтеративні, антиексудативні та антипроліферативні властивості. Механізм антиексудативної дії пов'язаний зі зменшенням впливу гістаміну та стабілізацією клітинних мембран. Глюкозамін бере участь у транспорті речовин крізь зазначені мембрани, оскільки входить до складу гліколіпідів та глікопротеїдів, що діє підставу вважати важливу роль цього аміноцукру у підтримуванні цілісної структури мембран, у процесах міжклітинної взаємодії, у т.ч. з імунною системою [98].



Отже, з огляду на участь запальних механізмів у патогенезі ХТ [14] застосування Г г/х для профілактики та лікування холодкових уражень слід вважати доцільним. До того ж глюкозамін потенціює протизапальну дію НПЗП, що дозволяє знизити їх дозу в 2-2,8 разу із збереженням сили протизапального ефекту, та зменшує їхні побічні ефекти [99], що важливо за комбінованого застосування при ХТ.

Глюкозамін має кардіопротекторні властивості [100]. Їхній механізм пов'язано з протизапальним, мембраностабілізуювальним, антиоксидантним, анаболічним впливом, нормалізацією трофіки та підтриманням функціональної цілісності міокарда. На моделі алкогольно-фуразолідонової кардіоміопатії у щурів глюкозамін зменшує набряк і пригнічує запальний процес у серцевому м'язі, нормалізує ультраструктуру кардіоміоцитів, оптимізує енергетичний обмін, запобігає тахікардії, зменшенню підйом сегмента ST [101]. На моделі ураження міокарда циклофосфамідом глюкозамін зменшує площу зони інфаркту, що вказує на активацію репаративних процесів. Кардіопротекторні властивості глюкозаміну підтверджено на моделі адріаміцинової кардіоміопатії, на який він пригнічує процеси ПОЛ, підвищує зміст ендogenous N-ацетилглюкозаміну в ураженому міокарді, чинить антиаритмічний ефект, що пов'язано з мембраностабілізуювальним, антиоксидантним, протизапальним, анаболічним ефектами та нормалізацією вмісту іонів  $Ca^{2+}$  у кардіоміоцитах [102]. Кардіопротекторні Г г/х також виявлено на моделі ХТ [15].

Кальційзалежні механізми дії глюкозаміну доведено на моделях експериментальної хронічної ниркової недостатності. Глюкозамін є складовою нефрокальцину — глікопротеїну нирок, який запобігає утворенню та росту кристалів моногідрату оксалату кальцію. Глюкозамін посилює детоксикаційну функцію нирок за рахунок збільшення клубочкової фільтрації [94, 95]. До того ж похідні глюкозаміну виявляють імунотропні властивості [103]. Це важливо для профілактики та лікування застудних захворювань, що їх асоційовано із ХТ.

Мембраностабілізуючі властивості глюкозаміну підтверджено на модельних ураженнях гепатобіліарної системи. В умовах експериментального гепатиту в щурів глюкозамін виявляє антицитолітичну та виразну антиоксидантну активність [96]. Глюкозамін нормалізує обмін холестеролу та вуглеводів, активує детоксикаційну і глікогенсинтетичну функції печінки, відновлює нормальну ультраструктурну організацію гепатоцитів, чинить жовчогінну дію, запобігає морфологічним і функціональним порушенням гепатоцитів [96].

Важливим, зокрема а аспекті ХТ, є вплив глюкозаміну на обмін вуглеводів — джерела метаболічної енергії. Зокрема, на моделі гострої загальної гіпотермії Г г/х максимально зберігає резерв глікогену в печінці та запобігає лактат-ацидозу [15].

Глюкозамін чинить гастропротекторну дію. Слизова оболонка шлунка містить глюкозамін, який у вільному стані бере участь у її захисті від впливу агресивних речовин. До того ж виявлено зв'язок між зниженням концентрації глікопротеїнів у шлунковому секреті та загостренням пептичної виразки. Екзогенний глюкозамін стимулює утворення захисного слизу та зменшує подразнення слизової оболонки під впливом кислоти шлункового соку. Доведено сприятливий ефект композицій, що містять глюкозамін, при лікуванні запальних гастроінтестинальних захворювань [90]. Ці властивості глюкозаміну важливі при ХТ, оскільки холодний стрес викликає ураження слизової оболонки шлунка [79]. Разом зі стрепротекторними властивостями Г г/х при ХТ, що їх доведено за критеріями триади Сельє та впливом на гістоструктуру наднарників [15] це важливо при холодних ураженнях.

Глюкозаміну притаманні антитоксичні властивості. Зокрема, він меншує гостру токсичність інших препаратів, на що вказує збільшення їх ЛД<sub>50</sub> в 1,5-2,0 рази. Цей ефект пояснюється впливом глюкозаміну на функцію життєво важливих органів і систем організму, підвищенням детоксикаційних можливостей печінки, здатністю нейтралізувати стресові

впливи [90, 91, 95, 104]. Він важливий для підвищення безпеки фармакотерапії ХТ за комбінації Г г/х з іншими препаратами.

Важливу роль глюкозаміну для функціонування багатьох органів доводить зниження його вмісту в органах і в сироватці крові при багатьох патологіях: запальних процесах, гострих інфекціях, колагенозах, ураженнях печінки та нирок, онкологічних хворобах, цукровому діабеті тощо [105]. На моделі гострої ХТ вміст ендogenous N-ацетилглюкозаміну в печінці та нирках зменшується, в сироватці крові збільшується [15], а екзогенний Г г/х нормалізує ці показники, що є маркером терапевтичного ефекту.

Окремо слід відмітити антитромботичні властивості Г г/х: при ХТ він пригнічує АДФ- і адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів [15, 18].

Спектр органопротекторних властивостей глюкозаміну розповсюджується також на око: він є компонентом рогівки та чинить офтальмопротекторний ефект при травмі рогівки внаслідок стимуляції порушеного метаболізму колагену, прискорює загоєння ранового дефекту, знижує кількість ускладнень [106]. Г г/х також має нейропротекторну активність, що, очевидно, пояснюється його високим вмістом в головному мозку: доведено антиамнестичну та антигіпоксичну дію Г г/х [107]. Також Г г/х важливий для функціонування репродуктивної системи обох статей: доведено його гравідо- та простатопротекторну дію [108, 109].

Г г/х чинить позитивний ефект при термінальних станах, що супроводжуються набряком легенів, мозку, перитонітом, шоку тощо. Тяжка ХТ також є термінальним станом. Механізм дії Г г/х у таких ситуаціях зумовлений антиоксидантною, мембраностабілізуючою, антитоксичною, антиішемічною, антигіпоксичною дією та пов'язаний з нормалізацією обміну ендogenous N-ацетилглюкозаміну [15, 105].

Насамкінець, останнім часом доведено участь рецепторів еферентної іннервації у механізмі фригопротекторної дії Г г/х: блокада М-холінорецепторів атропіном або  $\alpha_1$ -адренорецепторів доксазолином усуває цей ефект [15], а також важливий при ХТ алкопротекторний ефект [15].

Таким чином, дані числених джерел літератури вказують на наявність у Г г/х низки корисних за ХТ видів фармакологічної активності та обґрунтовують перспективність розробки лікарського препарату з Г г/х, що чинить фригопротекторний ефект.

Основні фармакологічні ефекти глюкозаміну та їхні механізми, що їх розглянуто в підрозділі 1.3, узагальнено в табл. 1.1.

*Таблиця 1.1*

**Відомі фармакологічні ефекти глюкозаміну гідрохлориду  
та їхні можливі механізми**

Ефекти	Механізм дії
1	2
Антиоксидантний	Нейтралізація вільних радикалів, відновлення активності антиоксидантних ферментів
Протизапальний	Зниження ексудації, пригнічення утворення колагенових рубців, запобігання деструкції тканин, антиоксидантний вплив, стабілізація мембран, заміщення ендogenousного глюкозаміну
Аналгетичний	Зменшення запалення, стабілізація мембран
Хондропротекторний	Заміщення дефіциту ендogenousного глюкозаміну, збільшення синтезу та вмісту глікозаміногліканів, стимуляція біосинтезу неколагенових білків, інгібування інтерлейкінів
Регенеративний	Пригнічення пероксидного окиснення, зменшення дефіциту ендogenousного глюкозаміну, зниження активності протеолітичних ензимів
Гастропротекторний	Збільшення вмісту нейтральних глікопротеїнів, стабілізація клітинних мембран, пригнічення пероксидного окиснення, запобігання вивільненню гістаміну, гальмування запалення

продовження табл. 1.1

1	2
Гепатопротекторний	Протизапальна та антиоксидантна активність, підвищення вмісту глюкозаміну в печінці, пригнічення гексокінази та транспорту цукрів крізь клітинну мембрану, активація мікосомальних оксидаз та інших ензимів
Нефропротекторний	Мембраностабілізуювальний, антиоксидантний, протизапальний вплив, запобігання утворенню кристалів оксалату кальцію в нирках, фіксації бактерій у нирках і сечовивідних шляхах
Стреспротекторний	Нормалізація гістоструктури та функціонального стану наднирників, імунної відповіді, антиоксидантна активність
Кардіопротекторний	Мембраностабілізуювальна, антиоксидантна, протизапальна, протинабрякова, антиішемічна, антиаритмічна, антиагрегантна активність, зменшення дефіциту ендogenous глюкозаміну
Офтальмо-протекторний, кератопротекторний	Нормалізація вмісту ендogenous N-ацетилглюкозаміну та глікозаміногліканів у стромі сполучної тканини ока, стимуляція репаративних процесів у рогівці
Антитоксичний	Активація детоксикаційних систем печінки
Гравідопротекторний	Ендотелійзалежний механізм, пов'язаний зі впливом на синтез статевих гормонів, відновленням антиоксидантного захисту в системі мати - плацента - плід, нормалізацією гемореологічних властивостей (антиагрегантна дія)

продовження табл. 1.1

1	2
Простатопротекторний	Протизапальний, антиоксидантний вплив
Антитромботичний	Антиагрегантний вплив на тромбоцити
Фригопротекторний	Нормалізація зниженого вмісту N-ацетил-глюкозаміну у внутрішніх органах і крові, вуглеводного обміну, протизапальні, антиоксидантні, стреспротекторні, гемореологічні (антиагрегантні, антитромботичні) властивості, модуляція M-холінореактивних та $\alpha_1$ -адренореактивних систем

#### 1.4 Капсули «Глюцинковіт»: склад, теоретичне обґрунтування доцільності використання з фригопротекторною метою

На підставі багаторічних досліджень фригопротекторних властивостей Г г/х проф. С.Ю. Штриголь запропонував склад препарату «Глюцинковіт». Його випускає ТОВ «ЛЕДА» (м. Харків) як екстемпоральний препарат у формі капсул (N. 60) [110].

Склад «Глюцинковіту» (на 1 капсулу по 500 мг): Г г/х 350 мг, кислота аскорбінова 30 мг, рутин 50 мг, рибофлавін (вітамін В<sub>2</sub>) 1 мг, цинку піколінат 10 мг, допоміжна речовина крохмаль [110].

Фармакологічні властивості «Глюцинковіту» зумовлені впливом окремих компонентів препарату, в якому відбувається взаємне доповнення. Г г/х як фриго- та органопротектор докладно охарактеризований у підрозділі 1.3. Аскорбінова кислота (вітамін С) бере участь в окисно-відновних реакціях, метаболізмі вуглеводів, тирозину, феруму, перетворенні фолієвої кислоти на фолінієву, згортанні крові, в утворенні стероїдних гормонів, колагену та проколагену в сполучній тканині, регенерації тканин, регуляції

проникності капілярів, синтезі ліпідів та білків, процесах клітинного дихання. Має антидотні, антитоксичні властивості. Посилює всмоктування феруму в кишечнику і синтез гемоглобіну. Сприяє підвищенню опірності організму до несприятливого впливу довкілля та інфекцій (у т.ч. вірусних, входить у рекомендації щодо профілактики та лікування коронавірусної інфекції). Бере участь у підвищенні резистентності до холоду за рахунок стимуляції стероїдогенезу в наднирниках, поліпшення перебігу холодової стрес-реакції; в експерименті аскорбінова кислота (4 мг/кг орально) на 20% збільшує час життя мишей із моделлю гострої ХТ, що доводить фригопротекторні властивості [15]. Також має значення імуномодульовальна активність аскорбінової кислоти, яку рекомендовано використовувати для профілактики респіраторних вірусних інфекцій, зокрема актуальної на сьогодні коронавірусної [111].

Рутин – поліфенольна рослинна сполука, флавоноїд. Захищає компоненти сполучної тканини від руйнування, аскорбінову кислоту – від окиснення, чим створює умови для її тривалішої дії. Здатен (особливо у поєднанні з аскорбіновою кислотою) зміцнювати стінку судин і зменшувати їхню ламкість, запобігає крововиливам. Виявляє радіопротекторну, антиоксидантну, спазмолітичну, ранозагоювальну, антидотну, протиалергічну, протизапальну, антивірусну дію, полегшує стан онкологічних хворих, які одержують променеви терапію. Розглядається як агент, що протидіє коронавірусній інфекції [112].

Рибофлавін (вітамін В<sub>2</sub>) бере участь в процесах росту, пластичному обміні; регулює стан центральної нервової системи, нормалізує обмінні процеси в структурах ока та якість зору. Позитивно впливає на стан шкіри та слизових оболонок, функцію печінки та кровотворення. Сприяє засвоєнню цинку. Крім того, рибофлавін рекомендується при коронавірусній інфекції, зокрема в пацієнтів із ментальними порушеннями [113].

Цинку піколінат є сіллю цинку та піколінової кислоти. У цій формі цинк краще, ніж з інших сполук, засвоюється організмом. Цинк —

мікроелемент, компонент близько 300 ферментів. Входить у склад білків, які беруть участь у реалізації генетичної інформації. У головному мозку цинк відіграє важливу роль у механізмах передачі нервових імпульсів, у процесах навчання. Зменшує шкідливий вплив алкоголю на організм. Бере участь у кровотворенні, нормалізує вуглеводний і жировий обмін. З дефіцитом цинку пов'язане прискорення процесів старіння організму. Цинк необхідний для нормального функціонування гіпофіза, підшлункової залози, зокрема утворення інсуліну та реалізації його біологічних функцій. Відіграє важливу роль у функціонуванні чоловічої статевої системи, зокрема передміхурової залози, сім'яних міхурів. Необхідний для функціонуванні імунної системи, зокрема для розвитку Т-лімфоцитів, дозрівання В-лімфоцитів у клітини, які секретують імуноглобуліни. Цинк входить у затверджені рекомендації щодо профілактики та лікування коронавірусної інфекції. Зокрема, за допомогою молекулярного моделювання виявлено, що сайти зв'язування цинку в двох важливих ферментах реплікації вірусу (РНК-залежна РНК-полімераза та 3С-подібна протеїназа) відіграють ключову роль у реплікації SARS-CoV-2 [114].

Таким чином, склад «Глюцинковіту» добре відповідає меті профілактики та лікування ХТ, а також пов'язаних з переохолодженням застудних захворювань, респіраторних вірусних інфекцій, у т.ч. коронавірусної хвороби. Тому показаннями до застосування «Глюцинковіту» є запобігання та лікування ХТ, особливо особам, які піддаються впливу низьких температур довкілля (військовослужбовці, рятувальники, спортсмени, які займаються зимовими видами спорту, туристи тощо). Також «Глюцинковіт» показаний для підвищення працездатності, особливо в ускладнених умовах функціонування, при запальних захворюваннях суглобів, для профілактики респіраторних вірусних інфекцій, у т.ч. коронавірусної хвороби [110].

Передбачається така можлива побічна дія «Глюцинковіту», як диспепсичні явища, алергічні реакції. Як протипоказання зазначені



індивідуальна непереносимість компонентів, тяжка ниркова недостатність, вагітність і годування грудьми, дітям до 12 років [110].

Рекомендований режим дозування «Глюцинковіту» – по 2 капсули 2 рази на день під час їди, курс прийому 10-15 днів. Особливий режим застосування для запобігання та лікування ХТ: приймати по 2 капсули перед вимушеним перебуванням на холоді, особливо за вологої вітряної погоди, та після повернення у тепле приміщення по 2 капсули 2 рази на день протягом щонайменше 4-5 днів. «Глюцинковіт» відпускається без рецепта [110].

### **Висновки до розділу 1**

1. Аналіз джерел літератури свідчить про необхідність удосконалення профілактики та лікування холодової травми.
2. Одним із шляхів вирішення зазначеної проблеми може бути застосування глюкозаміну гідрохлориду в комплексі з вітамінами (аскорбінова кислота, рутин, рибофлавін), а також з мінералами (цинк), що важливо не лише для фригопротекторної дії, а й для профілактики асоційованих з переохолодженням застудних захворювань.
3. Розвитку цього напрямку сприяє використання капсул «Глюцинковіт» виробництва ТОВ «Леда» (м. Харків).
4. Доцільно експериментально обґрунтувати розвиток цього оригінального напрямку фармакології фригопротекторів, з'ясувати вплив «Глюцинковіту» на витривалість експериментальних тварин до впливу холоду.

## РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Експериментальні тварини

Дослідження виконано в Навчально-науковому інституті прикладної фармації Національного фармацевтичного університету відповідно до Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах із дотриманням біоетичних принципів. Усі маніпуляції з тваринами до та під час експериментів виконували з дотриманням принципів біоетики, керуючись положеннями Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (1986 р.), а також Директиви Ради Європи 2010/63/EU (2010 р.).

У дослідах використано 24 білі рандомбредні миші самці масою 24-26 г, а також 24 білі рандомбредні щури самці масою 200-210 г. Тварин утримували в стандартних лабораторних умовах віварію Центральної науково-дослідної лабораторії Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ (м. Харків) із вільним доступом до їжі та води у контрольованих умовах (постійна температура повітря +21-22 °С, вологість 65%).

Близька маса тіла тварин (коливання в межах 5%) забезпечувала отримання коректних результатів, оскільки тварини меншої маси більш чутливі до впливу низьких температур.

І мишей, і щурів розділяли на групи методом випадкового вибору.

Сформовано 3 групи мишей по 8 тварин у кожній: 1) група контрольної патології, тварини якої не отримували жодного препарату для профілактики ХТ; 2) група ацетилсаліцилової кислоти; 3) група «Глюцинковіту».

Щурів розподілили на 4 групи по 6 особин: 1) інтактні тварини, яких не піддавали холодовому впливу, а лише контролювали температуру тіла в динаміці; 2) група контрольної патології, щури якої зазнавали холодового впливу без премедикації досліджуваними препаратами; 3) група

ацетилсаліцилової кислоти; 4) група, щурам якої вводили вміст капсул «Глюцинковіт».

## **2.2 Методики дослідження фригопротекторної дії на мишах і щурах**

Фригопротекторну дію досліджували на моделі гострого загального охолодження (ГЗО) при  $-18^{\circ}\text{C}$  відповідно до методичних рекомендацій МОЗ України [115]. Ця модель відтворює гостру повітряну гіпотермію та дозволяє оцінити ефективність механізмів екстреної адаптації організму до екстремальних екологічних умов у вигляді надто низької температури довкілля.

Після тривалого перебування мишей в комфортних температурних умовах ( $+21-22^{\circ}\text{C}$ ) їх вміщували до холодильної камери Nord Inter 300 з прозорими дверцятами при  $-18^{\circ}\text{C}$  в індивідуальних пластикових пеналах, що не обмежують доступ до повітря та рухливість тварин. Реєстрували час загибелі тварин. Фригопротекторну активність розраховували як відсоток збільшення тривалості життя щодо контролю [115].

Вплив «Глюцинковіту» на температуру тіла визначали на моделі ГЗО у білих щурів, яких піддавали впливу температури  $-18^{\circ}\text{C}$  протягом 2 год [115]. Для цього тварин поміщали до індивідуальних пластикових пеналів без обмеження рухливості та доступу до повітря. Пенали вміщували до холодильної камери Nord Inter 300. Ректальну температуру тварин вимірювали електронним термометром Gamma Thermo Base перед та після їх перебування в холодильній камері.

## **2.3 Досліджувані препарати**

Досліджували фригопротекторні властивості капсул «Глюцинковіт» у порівнянні з препаратом із доведеною фригопротекторною дією ацетилсаліциловою кислотою [12, 13, 15, 75].

Вміст капсул «Глюцинковіт» (ТОВ «Леда», Харків, Україна) в дозі 50 мг/кг за Г г/х (ефективна фригопротекторна доза [15-19]) вводили мишам і щурам крізь зонд у шлунок за 30 хв до моделювання ГЗО у вигляді водного розчину. Об'єм розчину становив 0,1 мл на 10 г маси тіла для мишей і 1 мл на 100 г маси для щурів. Контрольні тварини отримували внутрішньошлунково відповідну кількість води.

Як препарат порівняння в обох випадках використовували ацетилсаліцилову кислоту (Аспірин, «Bayer», Німеччина) в ефективній фригопротекторній дозі 25 мг/кг [12, 13, 15]. Таблетки подрібнювали в ступці, суспендували з використанням Твіну-80 та вводили крізь зонд у шлунок в об'ємі 0,1 мл на 10 г маси тіла для мишей і 1 мл на 100 г маси для щурів.

## **2.4 Статистичний аналіз**

Для статистичної обробки результатів застосовували програмне забезпечення MS Office та ліцензійний пакет програм STATISTICA 10.0. Перевіряли характер розподілу у варіаційних рядах результатів, що дозволяло обрати адекватний метод статистичного аналізу значущості міжгрупових відмінностей. За невеликої кількості спостережень у кожній групі (8 в експериментах на мишах, 6 у дослідях на щурах) розподіл не мав нормального характеру, що зумовило використання критерія Манна–Вітні. Тривалість життя мишей і температуру тіла репрезентували у вигляді середнього значення та його стандартної похибки ( $M \pm m$ ) та у вигляді медіани з верхнім і нижнім квантилями. Статистично значущим вважали рівень достовірності  $p < 0,05$ .

## **Висновки до розділу 2**

Для експериментальної роботи визначено об'єкти дослідження. Відповідно до мети обрано адекватні моделі, що їх наведено в методичних

рекомендаціях для вивчення фригопротекторної дії, дози та шляхи введення препаратів, методи статистичного аналізу отриманих результатів.

### РОЗДІЛ 3 ВПЛИВ «ГЛЮЦИНКОВІТУ» ТА АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ЗАГАЛЬНОГО ОХОЛОДЖЕННЯ

#### 3.1 Дослідження впливу фригопротекторів на витривалість мишей до гострого холодового впливу

В експерименті на мишах встановлено, що час життя контрольних тварин при  $-18^{\circ}\text{C}$  становив у середньому 45 хв. «Глюцинковіт» збільшував тривалість життя в середньому на 25 % ( $p < 0,05$  щодо контролю), перевершуючи ацетилсаліцилову кислоту, під впливом якої збільшення часу життя складало 17 % і не досягло статистично значущого рівня (рис. 3.1).

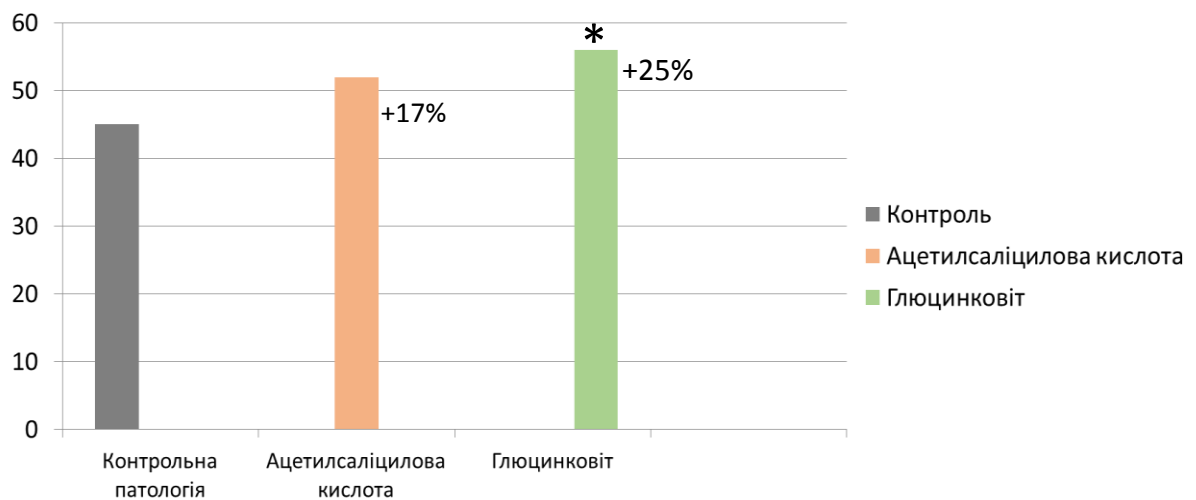


Рис. 3.1 Вплив ацетилсаліцилової кислоти та «Глюцинковіту» на тривалість життя мишей на моделі гострого загального охолодження. По осі ординат – тривалість життя мишей, хв; \* – статистично значуща різниця щодо контролю ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, на жорсткій моделі ГЗО капсули «Глюцинковіт» у дозі 50 мг/кг за Г г/х чинять досить потужну фригопротекторну дію, перевершуючи ацетилсаліцилову кислоту (25 мг/кг).

### 3.2 Дослідження впливу фригопротекторів на витривалість щурів до гострого холодового впливу

Щури добре переносили двогодинне перебування при температурі  $-18^{\circ}\text{C}$ , зберігаючи рухливість, реакції на подразнення. Одразу після повернення до температури  $+22^{\circ}\text{C}$  спостерігалась млявість, яка тривала до 30 хв.

«Глюцинковіт» зменшував ступінь гіпотермії у щурів на моделі ГЗО. Ректальна температура тварин групи контрольної патології знизилась у середньому на  $2,5^{\circ}\text{C}$ .

У групі «Глюцинковіту» зниження становило  $1,4^{\circ}\text{C}$ , у групі ацетилсаліцилової кислоти –  $1,7^{\circ}\text{C}$  (рис. 3.2). При цьому температура на тлі дії «Глюцинковіту» достовірно вища ніж у групі контрольної патології ( $p < 0,05$ ).

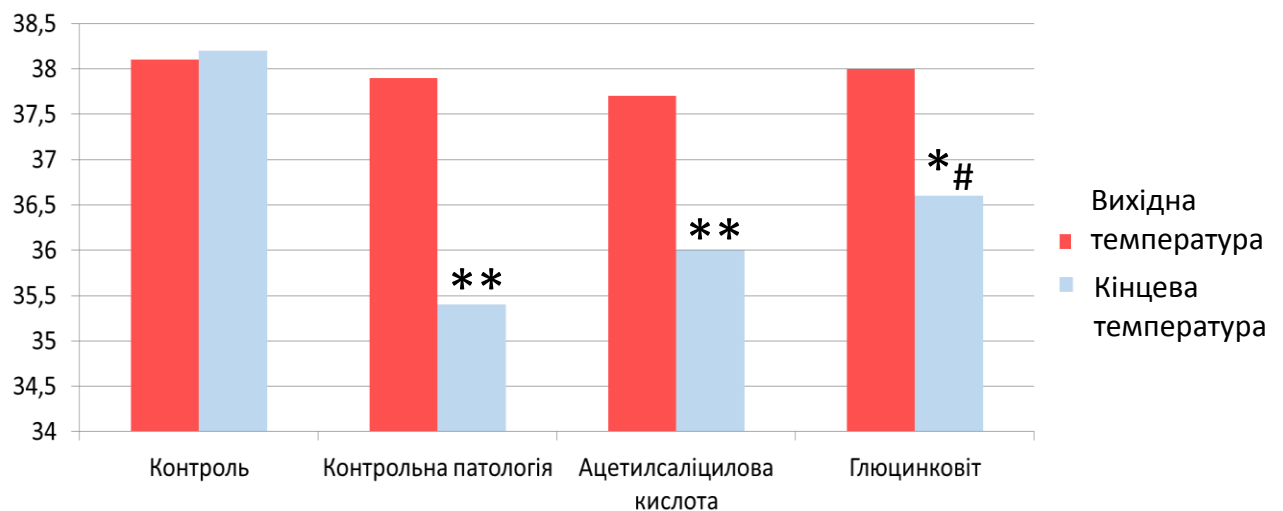


Рис. 3.2 Вплив ацетилсаліцилової кислоти та «Глюцинковіту» на ректальну температуру щурів на моделі гострого загального охолодження. По осі ординат – температура тіла тварин,  $^{\circ}\text{C}$ . Статистично значуща різниця: з вихідним значенням цієї ж групи: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ ; з кінцевою температурою в групі контрольної патології: # –  $p < 0,05$ .

Отже, в дослідях на щурах із моделлю ГЗО капсули «Глюцинковіт» чинять виразну фригопротекторну дію за критерієм зменшення ступеня гіпотермії, перевершуючи ацетилсаліцилову кислоту.

### **Висновки до розділу 3**

1. Капсули «Глюцинковіт» за профілактичного введення в дозі 50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом достовірно збільшують тривалість життя мишей на моделі гострого загального охолодження, при цьому перевершують ацетилсаліцилову кислоту.
2. Капсули «Глюцинковіт» на моделі гострого загального охолодження в щурів зменшують ступінь зниження температури тіла достовірно щодо показника тварин групи контрольної патології, при цьому перевершують ацетилсаліцилову кислоту.
3. Результати доводять наявність виразних фригопротекторних властивостей капсул «Глюцинковіт».



## РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз результатів свідчить, що «Глюцинковіт» є ефективним фригопротектором. Він перевершує класичний НПЗП ацетилсаліцилову кислоту за ступенем захисту від тяжкої гострої ХТ, достовірно збільшуючи тривалість життя мишей при  $-18^{\circ}\text{C}$  на 25% і зменшуючи виразність гіпотермії у щурів після двогодинного перебування при зазначеній температурі. Це відповідає результатам попередніх досліджень [15–19] щодо сприятливого впливу глюкозаміну гідрохлориду на загальну опірність організму до впливу низьких температур, на стан серцево-судинної системи та реологічні властивості крові, на стан нирок, наднирників, шкіри при ХТ.

Механізм фригопротекторного ефекту глюкозаміну гідрохлориду політропний [15]: нормалізація вмісту N-ацетилглюкозаміну у внутрішніх органах і в сироватці крові, позитивний вплив на метаболізм вуглеводів, пригнічення холодового стресу. Особливо слід відмітити нормалізацію прооксидантно-антиоксидантного балансу, антиагрегатний вплив на тромбоцити [18], вплив на M-холінореактивні та  $\alpha_1$ -адренореактивні системи, що причетні до механізмів регуляції теплового гомеостазу [116].

У механізмі фригопротекторного ефекту «Глюцинковіту», очевидно, бере участь аскорбінова кислота, яка підтримує стероїдогенез у наднирниках, зміцнює судинну стінку та має власну фригопротекторну активність [15]. Можливий внесок інших складових «Глюцинковіту» (рутину, рибофлавіну, цинку піколінату) у механізм фригопротекторного ефекту доцільно оцінити на наступному етапі досліджень. Ці компоненти введено до складу препарату перш за все з метою профілактики застудних захворювань (гострих респіраторних інфекцій).

Ацетилсаліцилова кислота дещо поступається «Глюцинковіту» за фригопротекторним ефектом. До того ж завдяки притаманній нестероїдним протизапальним препаратам з антициклооксигеназним механізмом

ульцерогенній дії та іншим побічним ефектам, насамперед кровотечам [117, 118] ацетилсаліцилова кислота має значну кількість протипоказань та обмежень щодо застосування. Щодо кровотеч слід особливо зазначити, що в дослідженні на моделі ХТ пряме порівняння впливу Г г/х та ацетилсаліцилової кислоти доведено надлишковий антиагрегантний вплив фригопротекторної дози цього популярного НПЗП [18]. Це є додатковим свідченням на користь застосування препаратів Г г/х як фригопротектора. Доцільно продовжити відповідні дослідження як в аспекті поглиблення знань про механізми дії та фармакодинамічну взаємодію складових капсул «Глюцинковіт» при гострому загальному охолодженні, так і щодо фригопротекторних властивостей капсул «Глюцинковіт» за умов локальної холодової травми (відмороження).

Сфера застосування «Глюцинковіту» не обмежується власне фригопротекторними властивостями. Завдяки складу цей засіб корисний також для підвищення працездатності, у т.ч. в ускладнених умовах діяльності. Дійсно, на моделі ХТ доведено, що Г г/х підвищує фізичну працездатність тварин, себто має актопротекторні властивості, за якими перевершує ацетилсаліцилову кислоту в 1,2 разу [15, 19].

Можна вважати перспективним подальший розвиток цього напряму досліджень в аспекті впливу капсул «Глюцинковіт» на когнітивні функції. У попередніх наукових розвідках виявлено, що Г г/х має ноотропні властивості, в тому числі в людини, що тривалий час перебуває під впливом низьких температур довкілля [15]. Зокрема, в курсантів під час зимових польових начань засіб із вмістом Г г/х значно поліпшував результати коректурної проби (зменшував кількість помилок, підвищував швидкість виконання проби). Ці результати вказують на ноотропні властивості Г г/х, що можна вважати цінними за умов ХТ. Отже, дослідження можливого позитивного впливу «Глюцинковіту» на пам'ять, увагу, здатність до прийняття оптимальних рішень є одним із важливих напрямів наступних досліджень.

За ХТ часто загострюються вже наявні запальні захворювання суглобів [119]. З огляду на добре відому протизапальну та хондропротекторну дію Г г/х [89, 91, 92, 98, 104] можна очікувати, що капсули «Глюцинковіт» будуть корисними в осіб, що мають хвороби суглобів (остеоартрит, ревматоїдний артрит тощо), особливо в холодну пору року. Експериментальна та клінічна верифікація цих ефектів є перспективою розвитку досліджень «Глюцинковіту».

Крім того, капсули «Глюцинковіт» перспективно використовувати з метою профілактики застудних захворювань, респіраторних вірусних інфекцій. Це обґрунтовується імунотропних властивостей всіх його компонентів: Г г/х, аскорбінової кислоти, рутину, рибофлавіну, цинку піколінату [99, 111–114]. У подальших дослідженнях доцільно поглиблено дослідити зазначений аспект фармакологічних властивостей капсул «Глюцинковіт».

Зокрема, з огляду на значення цинку для функціонального стану підшлункової та передміхурової залоз можна очікувати позитивного впливу при супутній патології зазначених органів (цукровому діабеті, хронічному простатиті тощо) за поєднання з холодним впливом, який може сприяти загостренню зазначених захворювань. З урахуванням простатопротекторних властивостей Г г/х [108, 109] цілком обґрунтованим є припущення про можливий синергізм цинку піколінату та Г г/х при простатиті, що потребує додаткових досліджень. При цьому необхідно відмітити, що розвиток експериментальних моделей подібної поєднаної патології може становити окремий інтерес та мати відповідне значення для доклінічних досліджень як «Глюцинковіту», так і інших перспективних фригопротекторів.

Окремо слід зазначити перспективність досліджень ефективності «Глюцинковіту» та інших фригопротекторів в умовах хронічного впливу низьких температур на механізми не лише екстреної, як при гострій ХТ, а й довготривалої адаптації організму до перебування на холоді. Такі дослідження потребують інших моделей і спеціального протоколу, що

передбачає перебування експериментальних тварин в умовах менш низьких температур, ніж використано в нашій роботі, протягом багатьох днів.

Самостійним напрямком подальших досліджень можна вважати з'ясування ролі кожного компоненту «Глюцинковіту» в реалізації його фригопротекторного, метабо- та імуотропного ефектів.

Для цього доцільно визначити внесок кожної речовини, що міститься в складі капсул «Глюцинковіт», у відповідний фармакологічний ефект за умови застосування в еквівалентній дозі щодо дози засобу в цілому. Це дозволить виявити можливий синергізм окремих компонентів та його різновид.

Отже, можна констатувати, що в результаті проведеного дослідження досягнута мета роботи: надано експериментальне обґрунтування показання до застосування капсул «Глюцинковіт», а саме профілактика гострого холодового ураження.

Підбиваючи підсумок, варто акцентувати увагу на дуже значній обмеженості фармацевтичного ринку України (та інших країн) щодо препаратів фригопротекторної дії. Тому можна сподіватися, що поєднання фармакологічних властивостей всіх 5 компонентів капсул «Глюцинковіт» є вдалим задля заповнення зазначеного пробілу. Препарат із подібним поєднанням фармакологічних ефектів особливо корисний в умовах холодної пори року, в том числі для військовослужбовців та інших верств населення, які мають підвищений ризик ХТ.

#### **Висновки до розділу 4**

Аналіз отриманих результатів дає підставу вважати, що застосування оригінального екстемпорального препарату «Глюцинковіт» є перспективним напрямком вдосконалення профілактики гострої холодової травми. Доцільні подальші дослідження в цьому напрямі, в т.ч. поглиблені дослідження механізмів дії та внеску окремих складових в інтегральний

фригопротекторний ефект, з'ясування впливу «Глюцинковіту» на функціональний стан окремих органів і систем за функціонування в умовах як короткочасного, так і тривалого холодового впливу.

## ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі експериментально досліджено вплив оригінального екстемпорального препарату «Глюцинковіт» у капсулах на перебіг модельної гострої холодової травми (загальне охолодження з гіпотермією).

1. Проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо розповсюдження холодової травми, її медичного та соціального значення, фригопротекторних препаратів. Встановлено негативну тенденцію зростання кількості холодових травм, що вимагає вдосконалення підходів до лікування.

2. Докладно проаналізовано фармакологічні властивості глюкозаміну гідрохлориду. Наведено фармакологічну характеристику складових капсул «Глюцинковіт», теоретично обґрунтовано перспективність їх використання для підвищення опірності організму впливу низьких температур та профілактики застудних захворювань (гострих респіраторних вірусних інфекцій).

3. Обрано комплекс експериментальних методів, протокол досліджень, модель гострої холодової травми, дозу та режим введення досліджуваного препарату «Глюцинковіт» і препарату порівняння ацетилсаліцилової кислоти, досліджувані показники, а також методи статистичного аналізу.

4. «Глюцинковіт» (50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом) збільшує тривалість життя мишей із моделлю гострого загального охолодження на 25%, перевершуючи відомий фригопротектор ацетилсаліцилову кислоту (25 мг/кг).

5. У щурів із моделлю гострого загального охолодження «Глюцинковіт» статистично значуще зменшує виразність гіпотермії порівняно з показником групи контрольної патології, перевершуючи ацетилсаліцилову кислоту, під впливом якої ректальна температура не має значущої різниці з показником контрольних тварин.

6. Результати спонукають продовжити дослідження можливостей підвищення ефективності профілактики та лікування гострої холодової травми шляхом застосування капсул «Глюцинковіт».

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Напрямки удосконалення організації медичної допомоги хворим з локальними холодовими ушкодженнями на догоспітальному та госпітальному етапах / В. В. Бойко та ін. Неотложная медицинская помощь : сб. ст. Харьков : ХНУ, 2005. Вып. 8. С. 47–54.
2. Сизоненко В. А. Холодовая травма. Чита : Экспресс–изд–во, 2010. 324 с.
3. Harirchi I., Arvin A., Vash J. H., Zafarmand V. Frostbite: Incidence and predisposing factors in mountaineers. Br. J. Sports Med. 2005. Vol. 39. P. 898–901.
4. Karlsen A. M, Thomassen O., Vikenes B. H, Brattebø G. Equipment to prevent, diagnose, and treat hypothermia: a survey of Norwegian pre–hospital services. Scand J. Trauma Resusc. Emerg Med. 2013. № 21. P. 63.
5. Штриголь С. Ю., Бондарев Є. В., Капелька І. Г. Фармакологічні шляхи підвищення витривалості організму до дії низьких температур. Сучасні тенденції та перспективи розвитку фізичної підготовки і спорту у Збройних Силах України, правоохоронних органах, рятувальних та інших спеціальних служб на шляху євроатлантичної інтеграції України: матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції (Київ, 21–22 листопада 2019 р.) Національний університет оборони України імені Івана Черняхівського. Київ : НУОУ, 2019. – С. 341-343.
6. Луценко М. Т., Луценко М. М., Шматок М. И. Повреждающее действие низких температур на миофибриллы кардиомиоцитов. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып.48. С. 56–62.
7. Медико–соціальні проблеми холодової травми серед населення України / Г. Г. Рошчін та ін. Політравма : матеріали II Всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю по проблемі. Київ : Міністерство оборони України, 2006. С. 20–21.
8. Мищук Н. Е. Холодовая болезнь (гипотермия). Медицина неотложных состояний. 2006. № 4 (5). С. 42–47.



9. Як уникнути переохолодження: нагадуємо основні правила поведінки у холод <http://moz.gov.ua>. 2019. URL: <http://moz.gov.ua/article/news/jak-uniknuti-pereoholodzhennja-nagaduemo-osnovni-pravila-povedinki-u-holod>. (дата звернення: 20.12.2022.)
10. Adrian E. F. Frostbite. Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.). 2010. Vol. 23. № 3. P. 261–262.
11. Капелька І. Г., Штриголь С. Ю. Характеристика протизапальної дії диклофенаку натрію за низької та нормальної температури. Вісник фармації. 2020, № 2 (100). С.106–112.
12. Капелька І. Г., Штриголь С. Ю. Скринінгове дослідження фригопротекторних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів за гострого загального охолодження. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2019. Т.13, № 5. С. 338–343.
13. Капелька І. Г., Штриголь С. Ю., Лесик Р. Б., Лозинський А. В., Хом'як С. В., Новіков В. П. Скринінг низки інгібіторів каскаду арахідонової кислоти на фригопротекторні властивості. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2020. Т.14, №2. С.122–128.
14. Shtrygol' S., Tovchiga O., Kudina O., Koירו O., Yudkevich T., Gorbach T. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs with different mechanisms of action on the body temperature and cyclooxygenase pathway of the arachidonic acid cascade on the model of acute general cooling (air hypothermia) in rats. Čes. Slov. Farm. 2022. No. 5, Vol. 71. P. 214–223.
15. Бондарев Є.В. Експериментальне обґрунтування оптимізації профілактики та лікування холодової травми засобами метаболітотропної та протизапальної дії : автореф. ... д-ра фарм. наук : 14.03.05 / Харків, 2020. – 44 с.
16. Бондарев Є. В., Штриголь С. Ю. Скринінгове дослідження глюкозаміну гідрохлориду в якості засобу фригопротекторної дії. Клінічна фармація. 2010. Т.14 (4). С. 47–49.
17. Бондарев Є. В., Штриголь С. Ю. Вплив препаратів глюкозаміну та

- ацетилсаліцилової кислоти на артеріальний тиск та показники ЕКГ при експериментальній холодовій травмі. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2017. №6 (56). С.31–36.
18. Бондарев Є. В., Штриголь С. Ю., Зупанець І. А., Отрішко І. А. Агрегація тромбоцитів під впливом препаратів глюкозаміну гідрохлориду та ацетилсаліцилової кислоти при гострій холодовій травмі. Клінічна фармація. 2017. Том 21 (1). С. 50–56.
  19. Bondarev Ye. V. Study of the effect of preparations of glucosamine and acetylsalicylic acid on the behavioral reactions and the physical endurance of rats in a model of acute local cold trauma. Вісник фармації. 2019. 1 (97). С.53–57.
  20. Warttig S., Alderson P., Campbell G., Smith A. F. Interventions for treating inadvertent postoperative hypothermia. Cochrane Database of Syst. Rev. 2014. № 11. CD009892.
  21. Лобан Е. К., Лобан Д. Е. Хирургическая тактика лечения отморожений. Новости хирургии. 2010. Т. 18, № 1. С. 141–144.
  22. Медико–соціальні проблеми холодової травми серед населення України / Г. Г. Рошчін та ін. Політравма : матеріали II Всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю по проблемі. Київ : Міністерство оборони України, 2006. С. 20–21.
  23. Фисталь Э. Я., Козинец Г. П., Самойленко Г. Е. Комбустиология. Донецк, 2006. 236 с.
  24. Колударова Е. М. Степень гипотермии в вопросе тактики лечения пострадавших с холодовой травмой. Клиническая анестезиология и реаниматология. 2007. № 6. С. 20–21.
  25. Консервативне та оперативне лікування відморожень / Г. П. Козінець та ін. Хірургія України. 2005. № 4. С.113.
  26. Трифонов С. В., Авхименко М. М., Трифонова С. С. Холодовая травма: патогенез, неотложная медицинская помощь, профилактические меры. Медицинская помощь. 2007. № 1. С. 28–32.

27. У Польщі за два місяці від переохолодження померло 15 осіб. URL: <https://www.unn.com.ua/uk/news/1706753-u-polschi-za-dva-misyatsi-vid-pereokholodzhennya-pomerlo-15-osib>. (дата звернення: 20.12.2022.)
28. Барановский А. М., Будко А. А, Беляев А. А. К вопросу о холодовой травме у военнослужащих в Чечне. Холодовая травма : сб. тез. 3 науч. конф. СПб., 2002. С. 10–13.
29. Бігудяк В. В. Відмороження та замерзання. Військова хірургія з хірургією надзвичайних ситуацій. Розділ 7. Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. С. 130–139.
30. Скворцов Ю. Р., Кичемасов С. Х. Отморожения в современной боевой патологии. Военно–медицинский журнал. 2002. № 1. С. 23–27.
31. Яньшин Л. А., Борисенко И. А. О гигиенических аспектах профилактики заболеваний, связанных с воздействием холодового фактора. Военно–медицинский журнал. 2004. № 2. С. 18–25.
32. Allen P. B, Salyer S. W, Dubick M. A, Holcomb J. B. Blackbourne L.H: Preventing hypothermia: comparison of current devices used by the US army in an in vitro warmed fluid model. J. Trauma. 2010. № 69. P. S154–S161.
33. Danzl D. F. Accidental hypothermia. Wilderness medicine / ed. by P. S. Auerbach. Philadelphia : Mosby Elsevier, 2007. P. 125–159.
34. Hall A., Evans K., Pribyl S. Cold injury in the United States military population: current trends and comparison with past conflicts. J. Surg. Educ. 2010. № 67. P. 1350–1355.
35. Гай–Нижник П. П. Росія проти України (1990–2016 рр.): від політики шантажу і примусу до війни на поглинання та спроби знищення. Київ : «МП Леся», 2017. 332 с.
36. Arjakovsky A. Russie–Ukraine, de la guerre à la paix? Paris : Parole et Silence, 2014. P. 352.
37. Роцін Г. Г., Пенкальський О. О. Проблеми хірургічного лікування постраждалих з тяжкою травмою органів черевної порожнини та гіпотермією. Клінічна хірургія. 2012. № 11. С. 29

38. Рошiн Г. Г., Кукуруз Я. С., Сличко Е. Й. Медико–соцiальнi проблеми холодової травми серед населення України. Полiтравма. Сучасна концепцiя надання медичної допомоги. Київ, 2006. С. 20–21.
39. Darocha T., Kosiński S., Jarosz A., Drwila R. Extracorporeal Rewarming From Accidental Hypothermia of Patient With Suspected Trauma. *Medicine*. 2015. Vol. 94, № 27. P. e1086.
40. Perl T. Pathophysiology and epidemiology of accidental hypothermia. *Biomed. Tech*. 2012. № 57. P. 1035.
41. Дмитриев А. Холодовые и тепловые травмы. *Гражданская защита*. 2012. № 3. С. 56–58.
42. Олійник В. А. Патолофізіологія холодового шоку. *Медицина неотложных состояний*. 2013. № 8 (55). С. 16–21.
43. Олійник Г. А., Козинець Г. П., Циганков В.П. Замерзання: патогенез, лікування. *Медицина неотложных состояний*. 2012. № 5. С. 24–28.
44. За вихідні 6 осіб на смерть замерзли на Київщині URL: <https://www.unn.com.ua/uk/news/1763175-za-vikhidni-6-osib-na-smert-zamerzli-na-kiyivschini>. (дата звернення: 10.11.2019).
45. Замерзли насмерть 150 человек URL: <http://www.dsnews.ua/society/za-poltora-mesyatsa-v-ukraine-zamerzli-nasmert-150-chelovek-23012019165800>. (дата озвернення: 21.12.2022).
46. С 12 декабря 2018 года по 8 января 2019 года в больницы за медицинской помощью с переохлаждением и обморожением обратились 1037 украинцев. При этом 955 человек пришлось госпитализировать. URL: [http:// prm.ua/ru/za-mesyats-ot-morozov-postradali-bolee-tyisyachi-ukraintsev-64-pogibli-moz/](http://prm.ua/ru/za-mesyats-ot-morozov-postradali-bolee-tyisyachi-ukraintsev-64-pogibli-moz/). (дата звернення: 10.11.2019).
47. Bergeron J. W. The crucifixion of Jesus: review of hypothesized mechanisms of death and implications of shock and trauma-induced coagulopathy. *J. Forensic Leg. Med*. 2012. Vol. 19. P. 113–116.
48. Biem J., Koehncke N., Classen D., Dosman J. Out of the cold: management of hypothermia and frostbite. *CMAJ*. 2003. Vol. 168. № 3. P. 305–311.

49. Treating frostbite / S. Bilgic. *Can. Fam. Physican.* 2008. Vol. 54, № 3. P. 361–363.
50. Bruen K. J., Gowski W. F. Treatment of digital frostbite: current concepts. *J. Hand. Surg.* 2009. № 34. P. 553–554.
51. Брегадзе А. А. Ранняя диагностика и комплексное лечение отморожений нижних конечностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / Якутск, 2006. – 25 с.
52. Винник Ю. С., Салмина А. Б., Юрьева М. Ю. Локальная холодовая травма: вопросы патогенеза, оценки тяжести и лечения (обзор литературы). *Моск. хирург. журн.* 2011. № 1. С. 42–48.
53. Волченко С. Ю., Полюх І. І., Добровольський Л. П. Деякі питання з практики лікування хворих із відмороженнями. *Шпитальна хірургія.* 2007. № 2. С. 81–85.
54. Munday J., Hines S., Chang A. Evidence utilisation project: Management of inadvertent perioperative hypothermia. The challenges of implementing best practice recommendations in the perioperative environment. *Int. J. Evid. Based Health.* 2013. № 11. P. 305–311.
55. Fatal hypothermia: an analysis from a sub–arctic region / H. Brandstrom et al. *Critical Care.* 2012. Vol. 1, № 9. P. 325–328
56. Fudge J. Preventing and Managing Hypothermia and Frostbite Injury. *Sports Health.* 2016. Vol. 8, № 2. P. 133–139.
57. Mejía–Gómez L. J. , Khan T. H. Hypothermia in trauma. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care.* 2017. Vol. 21, № 2. P. 232–240.
58. Nixdorf–Miller A., Hunsaker D. M., Hunsaker J. C. Hypothermia and hyperthermia medicolegal investigation of morbidity and mortality from exposure to environmental temperature extremes. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* 2006. Vol. 130. №9. P. 1297–1304.
59. Giesbrecht G. G. Hypothermia, frostbite, and other cold injuries: prevention, survival, rescue and treatment. Seattle : Mountaineers Books, 2006. P. 160.

60. DeGroot D. W., Castellani J. W., Williams J. O., Amoroso P. J. Epidemiology of U.S. Army cold weather injuries, 1980–1999. *Aviat Space Environ Med.* 2003. Vol. 74. P. 564–570.
61. Югов К. М., Исаев Ю. С. Об экспертной оценке степени алкоголизации при смерти от переохлаждения. *Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики.* 2000. Вып. 5. С. 83–85.
62. Kowal–Vem A., Latenger B. A. Demographics of the homeless in an urban bum unit. *J. Bum. Care Res.* 2007. Vol. 28. P. 105–110
63. Григорьева Т. Г. Холодовая травма. 1. Патогенез и лечение общего холодового поражения. *Международный медицинский журнал.* 2001. № 1. С. 66–70.
64. Григорьева Т. Г. Холодовая травма. 2. Отморожения. *Международный медицинский журнал.* 2001. № 2. С. 42–48.
65. Бондарев Є. В., Штрыголь С. Ю. Фригопротектори. *Фармацевтична енциклопедія, видання третє, доповнене.* Київ : Моріон, 2016. С. 1816–1817.
66. Дмитриев А. Холодовые и тепловые травмы. *Гражданская защита.* 2012. № 3. С. 56–58.
67. Ковалев В. В., Сизоненко В. А. Взаимосвязь между восстановлением температуры тела и уровнем глюкозы в крови пациентов с острой общей холодовой травмой. *Вестник Якут. гос. унта.* 2007. Т. 4, № 4. С. 91–93.
68. Yanagisawa H. Hypothermia, chilblain and frostbite. *Nihon Rinsho.* 2013. Vol. 71. № 6. P. 1074–1078.
69. Кофеїн. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua/uk/akt/67/239/coffeinum/>. (дата звернення: 21.12.2022).
70. Шустов Е. Б., Зайцев А. Г. Фармакологическая коррекция непереносимости человеком низких температур. *Морской мед. журнал.* 1996. № 6. С.7–11.

71. Новиков В. С., Шустов Е. Б., Горанчук В. В. Фармакологическая коррекция гипертермии и гипотермии. ЦЭМПИНФОРМ. 2001. № 4 (46). С. 14–16.
72. Колпаков Л. Р., Колосова Н. Г., Панин Л. Е. Влияние токоферола на состояние митохондрий печени при холодовом воздействии. Биооксидант : тез. докл. IV Конф., Москва, 2–4 июня 1992 г. М., 2019. Т. 2. С. 82–83.
73. Бокуть Т. Б., Викентьева И. К. Исследование формирования устойчивости у мышей к интенсивному охлаждению и динамики последующего разогревания под влиянием эссенциале. VII Всес. конф. по экол. физиол. : тез. докладов. Ашхабад, 1989. С. 65.
74. Дрозд Ю. В., Бондаренко С. В., Батраков С. Г. Увеличение продолжительности жизни мышей при остром охлаждении под воздействием препарата, выделенного из *Laminaria sacchara*. Биол. эксперим. биол. и мед. 1991. Т. 111, № 4. С. 383–384
75. Назаренко Н. А. Эффективность нестероидных противовоспалительных средств для профилактики и лечения холодовой травмы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 05.26.02, 14.00.25. / Северный гос. мед. университет МЗ РФ. Архангельск, 2001. 38 с.
76. Плотников Н. Ю. Влияние ингибиторов биосинтеза простагландинов на устойчивость мышей к охлаждению: факт и гипотеза. Бюллетень эксперимент. биологии и медицины. 1984. № 5. С. 540–541.
77. Плотников Н. Ю., Осетров И. В. Увеличение резистентности человека к холоду в эксперименте под действием ацетилсалициловой кислоты (АСК). Биологическое и медицинское значение моноаминов и циклонуклеотидов : сб. науч. тр. 1985. С.61–65.
78. Kapelka I.G., Shtrygol' S.Yu., Koiro O.O., Merzlikin S.I, Kudina O.V., Yudkevich T.K. Effect of arachidonic acid cascade inhibitors on body temperature and cognitive functions in rats in the Morris water maze after acute cold injury / Die Pharmazie. 76 (2021), 1571\_1 – 1571\_4.

79. Shtrygol' S., Koiro O., Kudina O., Tovchiga O., Yudkevich T., Oklei D. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs with different mechanisms of action on the course of stress reaction, the functional state of kidneys, liver, and heart on the model of acute general cooling. *ScienceRise: Pharmaceutical Science* № 2(36)2022, 46-55.
80. Щокіна К. Г., Штриголь С. Ю., Іщенко О. М. Експериментальне вивчення фрігопротекторної дії рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1). *Фармаком*. 2010. № 3. С. 74–79.
81. Алиева А. А., Назаренко М. Ю., Киселева Т. Л. Изучение влияния растительных лекарственных средств на уровень мочевины крови крыс при острой холодовой травме. *Традиционная медицина*. 2006. № 1. С. 17–21.
82. Шацких А. А., Назаренко Н. А., Киселева Т. Л. Исследования фенольных соединений в сборе «Фитоморозко» фригопротекторного действия. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2015. № 2. С. 9–12.
83. Glucosamine promotes chondrogenic phenotype in both chondrocytes and mesenchymal stem cells and inhibits MMP-13 expression and matrix degradation / A. Derfoul et al. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007. Vol. 15. P. 646–655.
84. Бондарев Є. В., Штриголь С. Ю. Порівняльна характеристика фрігопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду та глюкозаміну сульфату на моделі гострого загального охолодження у мишей. *Фармаком*. 2013. №3. С.63-66.
85. Штриголь С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах. *Харьков : Ависта-ВЛТ*, 2007. 360 с.
86. Щокіна К. Г., Зупанець І. А., Безугла Н. П. Хондропротекторні препарати. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/232/xondroprotektomi-preparati>. (дата звернення: 19.12.2022).



87. Зупанець К. О., Попов С. Б., Отрішко І. А. Дослідження токсичних та протизапальних властивостей композиції на основі аміноцукрів – похідних глюкозаміну та флавоноїду кверцетину. Клінічна фармація. 2009. Т. 13, № 4. С. 50–53.
88. Комбинированные препараты НПВС: новые технологии фармакотерапии болевого синдрома / А. П. Викторов и др. Український медичний часопис. 2009. № 5 (73). С. 73–76.
89. Модифікація фармакологічних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів аміноцукром глюкозаміну гідрохлоридом : метод. рек. / С. Б. Попов та ін. Харків, 2007. 24 с
90. Зупанець І. А., Сахарова Т. С., Андреева О. О., Семенов А. М. Експериментальне вивчення гастропротекторної дії комбінації на основі похідних глюкозаміну з кверцетином в умовах хронічного оцтовокислого ураження слизової оболонки шлунка. Український біофармацевтичний журнал. 2012. № 1–2. С. 56–59.
91. Зупанець І. А., Ткаченко К. М., Отрішко І. А., Грінцов Є. Ф. Дослідження протизапальної активності композицій на основі доксицикліну гідрохлориду і глюкозаміну гідрохлориду. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2014. Т. 9, № 3. С. 37–40.
92. Зупанець І. А., Ткаченко К. М., Отрішко І. А., Шебеко С. К. Вплив композиції на основі комбінації доксицикліну та глюкозаміну на біохімічні показники щурів за умов експериментального остеоартрозу. Теорія та експеримент. 2016. № 1 (153). С. 5–8.
93. Зупанець І. А., Шебеко С. К. Уніфікація методів кількісного визначення ендогенного глюкозаміну в біологічному матеріалі. Фармаком. 2005. № 4. С. 56–61.
94. Зупанець І. А., Шебеко, С. К., Шаламай А. С. Дослідження впливу глюкваміну на перебіг гломерулонефриту з нирковою недостатністю в експерименті. Фармакол. та лікарська токсикол. 2017. № 6 (56). С. 66–71.

95. Зупанець І. А., Шебеко, С. К., Шаламай А. С. Експериментальне дослідження ефективності глюкозаміну при тубулярному ураженні нирок. Укр. біофармац. журн. 2018. № 2 (55). С. 56–60.
96. Зупанець І. А., Ветрова К. В., Сахарова Т. С. Корекція доксорубіцин-індукованої гепатотоксичності похідними глюкозаміну та їх комбінаціями з кверцетином в експерименті на щурах. Клінічна фармація. 2014. № 2. С. 4–9.
97. Яковлева Л. В., Литвиненко Г. Л. Аналіз фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних лікарських засобів в Україні. Клінічна фармація. 2010. № 3. С. 20–24.
98. Патогенетическое воздействие глюкозамина на воспалительно-дистрофические процессы в соединительной ткани / Ю. А. Черепинская и др. Медицина сьогодні і завтра. 2014. № 1. С. 48–51.
99. Туляков В. О., Зупанець К. О., Шебеко С. К. Фармакологічні властивості глюкозаміну: мембраностабілізуючі, протизапальні, антиоксидантні і імунотропні. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2009. № 2 (9). С. 3–8.
100. Эль Аараж Ахмад, Зупанець І. А., Шебеко С. К. Вплив комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну на перебіг доксорубіцинової кардіоміопатії у щурів. Клінічна фармація. 2012. Т. 16, № 3. С. 24–27.
101. Эль Аараж Ахмад. Изучение антицитолитических свойств комбинации кверцетина с производными глюкозамина у крыс с алкогольно-фуразолидоновой кардиомиопатией. Український медичний альманах. 2012. Т. 15, № 5. С. 368.
102. Моисеев В. С. Достижения и спорные вопросы изучения кардиомиопатий и миокардитов. Практикующий врач. 1996. № 7 (4). С. 4–6.
103. Immunosuppressive effects of glucosamine / L. Ma et al. J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277, № 42. P. 39343–39349.

104. Зупанец І. А., Зимин С. М. Место хондропротекторов в терапии остеоартроза. *Annals of Mechnikov Institute*. 2014. № 2. С. 87–91.
105. Зупанець І. А., Попов С. Б., Шебеко С. К. Динаміка вмісту ендogenous N–ацетилглюкозаміну при запально–деструктивних процесах різної етіології та під впливом експериментальної терапії. *Клінічна фармація*. 2004. Т. 8, № 4. С. 34–37.
106. Бездетко Н. В. Фармакологическое обоснование применения аминасахара глюкозамина в офтальмологии: дис. ... докт. мед. наук : 14.00.25 / Старая Купавна, 2003. – 322 с.
107. Застосування глюкозаміну гідрохлориду як антиамнестичного та антигіпоксичного засобу : пат. 61166 Україна. № и 201015463 ; заявл. 21.12.10 ; опубл. 11.07.11, Бюл. № 13.
108. Вивчення дії аміноцукру глюкозаміну гідрохлориду на перебіг експериментального скипидарного простатиту / Г. В. Зайченко, Л. В. Яковлева, С. А. Гращенкова та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2008. Т. 1, № 1. С. 16–21.
109. Зайченко Г. В. Фармакологічне обґрунтування створення нового коректора репродуктивних функцій на основі глюкозаміну гідрохлориду : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.05 / Одеса, 2010. – 33 с.
110. Глюцинковіт Leda капсули №60. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%9B%D0%B5%D0%B4%D0%B0-%D0%93%D0%BB%D1%8E%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%82/1055645/> (дата звернення 26.12.2022).
111. COVID-19 Treatment Guidelines. Vitamin C. Last Updated: September 26, 2022. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/supplements/vitamin-c/> (дата звернення: 27.12.2022).
112. Agrawal P., Agrawal Ch., Blunden G. Rutin: A Potential Antiviral for Repurposing as a SARS-CoV-2 Main Protease (M pro) Inhibitor // *Natural*

Product Communications 16(4) : 1934578X2199172

DOI: [10.1177/1934578X21991723](https://doi.org/10.1177/1934578X21991723)

113. Riboflavin for COVID-19 Adjuvant Treatment in Patients With Mental Health Disorders: Observational Study / R. A. Akasov, E. V. Khaydukov, D. S. Andreyuk et al. // *Front Pharmacol.* 2022 Mar 10;13:755745. DOI: 10.3389/fphar.2022.755745
114. Pormohammad A., Monych N. K., Turner R. J. Zinc and SARS-CoV-2: A molecular modeling study of Zn interactions with RNA-dependent RNA-polymerase and 3C-like proteinase enzymes // *International Journal of Molecular Medicine* 2021 Jan;47(1):326-334. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4790
115. Бондарев Є. В., Штриголь С. Ю., Дроговоз С. М., Щокіна К. Г. Холодова травма: доклінічне вивчення лікарських препаратів з фригопротекторними властивостями. Методичні рекомендації МОЗ України, м. Харків. Національний фармацевтичний університет. 2018. – 35 с.
116. Бондарев Е. В., Штриголь С. Ю. Экспериментальный анализ роли адрено- и холинорецепторов во фригопротекторном действии глюкозамина гидрохлорида. *Вестник фармации.* 2015. №1 (67). С.78–82.
117. Kwok Ch. Sh., Loke Y. K. Critical Overview on the Benefits and Harms of Aspirin. *Pharmaceuticals.* 2010, 3(5). P. 1491–1506.
118. Effect of low-dose aspirin on health outcomes: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses / Veronese N., Demurtas J., Thompson T. et al. // *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2020. Vol.86, Issue 8. P.1447–1667.
119. Tips for Dealing with Arthritis Pain in Winter. URL : <https://integrisok.com/resources/on-your-health/2019/december/tips-for-dealing-with-arthritis-pain-in-winter>. (дата звернення: 27.12.2022).

## **ДОДАТКИ**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ  
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ



Матеріали

II міжнародної науково-практичної конференції

*Proceedings of the II International Scientific and Practical Conference*

**ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ  
ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ  
ТЕХНОЛОГІЇ**

***FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE  
FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY***

13 жовтня 2022 р.

*October 13, 2022*

Харків, Україна

*Kharkiv, Ukraine*

## ФРИГОПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КАПСУЛ «ГЛЮЦИНКОВІТ»

<sup>1,2</sup>Демченко Н.О., <sup>1</sup>Штриголь С.Ю.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>ТОВ «ЛЕДА», м. Харків, Україна

Вступ. Холодові травми (ХТ) залишаються в переліку актуальних проблем сучасної медицини та фармації. ХТ (загальне охолодження, відмороження) трапляються в різних кліматичних поясах. Особливо вразливі соціально

126

неблагополучні верстви населення, безхатченки, туристи, представники зимових та екстремальних видів спорту. Наслідками ХТ, на жаль, часто є інвалідизація або навіть смерть. Великих втрат від ХТ зазнають збройні сили під час бойових дій у холодний сезон року. З-поміж інших засобів для фармакопрофілактики та фармакотерапії ХТ використовують фригопротектори – неоднорідну групу лікарських препаратів, що підвищують опірність організму до дії низьких температур докільля. Одним з найефективніших і добре вивчених фригопротекторів є глюкозамін, а саме глюкозаміну гідрохлорид. ТОВ «ЛЕДА» випускає розроблений сумісно з НФаУ засіб «Глюцинковіт», який містить глюкозаміну гідрохлорид, кислоту аскорбінову, рутин, рибофлавін, цинку піколінат (форма випуску – капсули по 500 мг).

**Мета.** Оцінити в експерименті фригопротекторні властивості «Глюцинковіту» на моделі ХТ.

**Матеріали та методи.** Фригопротекторну дію досліджували на білих рандомбредних мишах самцях на моделі гострого загального охолодження (ГЗО) відповідно до при  $-18^{\circ}\text{C}$  відповідно до методичних рекомендацій МОЗ України «Холодова травма: доклінічне вивчення лікарських препаратів з фригопротекторними властивостями» (2018). Вміст капсул «Глюцинковіт» у дозі 50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом вводили крізь зонд у шлунок за 30 хв до моделювання ГЗО. Контрольні тварини отримували відповідну кількість води. Мишей в індивідуальних пластикових пеналах, що не обмежують доступ до повітря та рухливість тварин, вміщували до холодильної камери Nord Inter 300 з прозорими дверцятами при  $-18^{\circ}\text{C}$ . Реєстрували час загибелі тварин. Фригопротекторну активність розраховували як відсоток збільшення тривалості життя щодо контролю. Вплив «Глюцинковіту» на температуру тіла визначали на моделі ГЗО у білих шурів, яких піддавали впливу температури  $-18^{\circ}\text{C}$  протягом 2 год. «Глюцинковіт» у дозі 50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом вводили у шлунок за 30 хв до початку впливу холоду. Як препарат порівняння в обох випадках використовували внутрішньошлунково ацетилсаліцилову кислоту (25 мг/кг), для якої відомі фригопротекторні властивості. Ректальну температуру тварин вимірювали електронним термометром Gamma Thermo Base перед та після їх перебування в холодильній камері. Для статистичної обробки результатів застосовано програму STATISTICA 10.0.

**Результати.** Встановлено, що «Глюцинковіт» у мишей збільшує тривалість життя в середньому на 25 % ( $p < 0,05$  щодо контролю), перевершуючи ацетилсаліцилову кислоту (збільшення часу життя склало 17 %). «Глюцинковіт» також зменшує ступінь гіпотермії у шурів на моделі ГЗО: температура тіла в групі контрольної патології знизилась у середньому на  $2,5^{\circ}\text{C}$ , у групі «Глюцинковіт» – на  $1,4^{\circ}\text{C}$ , у групі ацетилсаліцилової кислоти – на  $1,7^{\circ}\text{C}$ . При цьому температура на тлі дії «Глюцинковіту» достовірно вища ніж у групі контрольної патології ( $p < 0,05$ ).

Отже, «Глюцинковіт» є ефективним фригопротектором. Це відповідає результатам попередніх досліджень (Бондарев Є.В., 2020) щодо сприятливого впливу глюкозаміну гідрохлориду на стан серцево-судинної системи та

127

## ДОДАТОК А

реологічні властивості крові, на стан нирок, наднирників, шкіри при ХГ. Механізм фригопротекторного ефекту глюкозаміну гідрохлориду політропний: нормалізація вмісту N-ацетилглюкозаміну у внутрішніх органах і в сироватці крові, позитивний вплив на метаболізм вуглеводів, пригнічення холодового стресу, нормалізація прооксидантно-антиоксидантного балансу, вплив на M-холінореактивні та  $\alpha_1$ -адренореактивні системи. У механізмі фригопротекторного ефекту «Глюцинковіту», очевидно, бере участь аскорбінова кислота.

Ацетилсаліцилова кислота дещо поступається «Глюцинковіту» за фригопротекторним ефектом. До того ж завдяки притаманній нестероїдним протизапальним препаратам з антициклооксигеназним механізмом ульцерогенній дії та іншим побічним ефектам ацетилсаліцилова кислота має значну кількість протипоказань та обмежень щодо застосування.

Сфера застосування «Глюцинковіту» не обмежується фригопротекторними властивостями. Завдяки складу цей засіб корисний також для підвищення праяездатності, при запальних захворюваннях суглобів, для профілактики респіраторних вірусних інфекцій.

**Висновок.** «Глюцинковіт» є перспективним фригопротекторним засобом.





**Національний фармацевтичний університет**

Факультет медико-фармацевтичних технологій  
Кафедра фармакології та фармакотерапії  
Ступінь вищої освіти магістр  
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація  
Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувач кафедри**  
**фармакології та**  
**фармакотерапії**

**Сергій ШТРИГОЛЬ**  
“21” вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Наталії ДЕМЧЕНКО**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ФРИГОПРОТЕКТОРНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ КАПСУЛ «ГЛЮЦИНКОВІТ»**», керівник кваліфікаційної роботи: Сергій ШТРИГОЛЬ, завідувач кафедри фармакології та фармакотерапії, д.мед.н., професор,

затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 239

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: публікації присвячені вивченню холодової травми, публікації присвячені пошуку ефективних фригопротекторів, публікації присвячені вивченню впливу препаратів глюкозаміну на перебіг холодової травми.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): привести склад використаного засобу «Глюцинковіт; проаналізувати перспективу подальшого вивчення впливу «Глюцинковіту» на перебіг гострої холодової травми; експериментальне визначення підвищення опірності організму до впливу холоду шляхом застосування комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з вітамінами та мінералами.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):

Таблиць – 1, рисунків – 3, схем – 0.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	Завдання Прийняв
1	Сергій ШТРИГОЛЬ, завідувач кафедри фармакології та фармакотерапії	21.09.22	21.09.22
2	Сергій ШТРИГОЛЬ, завідувач кафедри фармакології та фармакотерапії	12.10.22	12.10.22
3	Сергій ШТРИГОЛЬ, завідувач кафедри фармакології та фармакотерапії	02.11.22	02.11.22
4	Сергій ШТРИГОЛЬ, завідувач кафедри фармакології та фармакотерапії	30.11.22	30.11.22

7. Дата видачі завдання: «21» вересня 2022 року

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Опанування методів моделювання гострої холодової травми	Вересень 2022 р.	<b>Виконано</b>
2	Збирання даних літератури за темою дослідження	Вересень 2022 р.	<b>Виконано</b>
3	Виконання експерименту	Вересень 2022 р.	<b>Виконано</b>
4	Опанування методів статистичної обробки, обробка кількісних даних	Вересень – жовтень 2022 р.	<b>Виконано</b>
5	Підготовка публікації за темою кваліфікаційної роботи	Жовтень 2022 р.	<b>Виконано</b>
6	Написання кваліфікаційної роботи	Листопад – грудень 2022 р.	<b>Виконано</b>

Здобувач вищої освіти \_\_\_\_\_

Наталія ДЕМЧЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи \_\_\_\_\_

Сергій ШТРИГОЛЬ


**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 239**  
**по Національному фармацевтичному університету**  
**від 01 листопада 2022 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
3.	Демченко Наталія Олександрівна	Експериментальне обґрунтування фригопротекторної ефективності капсул «Глюцинковіт»	Experimental substantiation of the frigoprotective effectiveness of "Glyutsinkovit" capsules	проф. Штриголь С.Ю.	проф. Мищенко О. Я.

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедрою про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій  О.І. Набока



**ВИСНОВОК**

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти**

№ 110895 від «27» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Демченко Наталії Олександрівни, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Експериментальне обґрунтування фригопротекторної ефективності капсул «Глюцинковіт» / Experimental substantiation of the frigoprotective effectiveness of "Glyutsinkovit" capsules», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

13%

21%

**ВІДГУК**

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти  
магістр спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

**Наталії ДЕМЧЕНКО**

**на тему: «Експериментальне обґрунтування фригопротекторної  
ефективності капсул «Глюцинковіт»»**

**Актуальність теми.** Холодова травма трапляється часто, що зумовлює актуальність теми. Потребує вдосконалення протокол надання медичної допомоги при холодовій травмі, недостатньо розроблені методи її профілактики. Відсутні препарати фригопротекторної дії. Експериментальне обґрунтування фригопротекторного ефекту оригінального препарату «Глюцинковіт» є важливим завданням.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Цінність висновків полягає в обґрунтуванні можливості ефективної профілактики гострої холодової травми (збільшення тривалості життя, зменшення виразності гіпотермії тварин) шляхом застосування капсул «Глюцинковіт», який випускає фармацевтична промисловість.

**Оцінка роботи.** Робота Наталії ДЕМЧЕНКО є закінченим дослідженням на актуальну тему, в якому використано сучасні методи експериментальної фармакології, наведено огляд сучасних підходів до лікування холодової травми. Магістрантка зарекомендувала себе ерудованим, наполегливим, відповідальним дослідником. Роботу виконано самостійно, вона заслуговує на позитивну оцінку.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Кваліфікаційна робота Наталії ДЕМЧЕНКО відповідає чинним вимогам до робіт ступеня вищої освіти магістр і рекомендується до захисту.

Науковий керівник \_\_\_\_\_ Сергій ШТРИГОЛЬ

"9" грудня 2022 р.

## РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр спеціальності  
226 Фармація, промислова фармація

Наталії ДЕМЧЕНКО

на тему: «Експериментальне обґрунтування фригопротекторної  
ефективності капсул «Глюцинковіт»»

**Актуальність теми.** Тема дослідження є надзвичайно актуальною. Холодова травма є однією із частих причин інвалідизації та смерті постраждалих. Для сучасної України це набуває особливої актуальності з огляду на бойові дії в осінне-зимовий період. Важливо також ефективно профілакувати холодову травму. Заслуговує на увагу оригінальний та перспективний підхід – застосування препаратів, що містять аміноцукор глюкозамін. Попередні дослідження продемонстрували його ефективність *per se*, але невідомо, як він впливає на перебіг гострої холодової травми за комбінації з комплексом вітамінів і мінералів, що містяться в оригінальному екстемпоральному препараті «Глюцинковіт».

**Теоретичний рівень роботи.** У рецензованій роботі автор опрацював значний обсяг джерел літератури. Досить глибоко розглянуто питання етіопатогенезу холодової травми, методів її лікування, фармакологічних властивостей глюкозаміну гідрохлориду. Автор провів різнобічний аналіз теоретичного матеріалу, виконав експериментальну частину дослідження. У роботі помітна власна думка щодо наукових положень, які розглядаються, надається належна аргументація позиції автора. Наведено коректні посилання на використані джерела інформації. Теоретичні положення кваліфікаційної роботи пов'язані з реальними практичними завданнями та проблемами у сфері фармакотерапії холодової травми, що потребують вирішення.

**Пропозиції автора за темою дослідження.** Автор запропонував використовувати капсули «Глюцинковіт» виробництва ТОВ «Леда»

(Харків), до складу яких входять глюкозаміну гідрохлорид, аскорбінова кислота, рутин, рибофлавін і цинку піколінат, для профілактики холодової травми.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Висновки мають не лише теоретичну, а й практичну цінність. Автор на підставі результатів власних досліджень обґрунтовує доцільність підвищення ефективності фармакотерапії гострої холодової травми шляхом використання капсул «Глюоцинковіт».

**Недоліки роботи.** У тексті трапляються поодинокі мовні помилки. Це зауваження не зменшує наукової та практичної цінності рецензованої роботи.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Робота здобувача Наталії ДЕМЧЕНКО повністю відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційної роботи, заслуговує на позитивну оцінку та може бути представлена до захисту для присвоєння автору кваліфікації «Магістр фармації».

Рецензент \_\_\_\_\_ проф. Оксана МІЩЕНКО

"16" грудня 2022 р.



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Витяг**

**з протоколу № 9**

**« 23 » грудня 2022 року**

**м. Харків**

**засідання кафедри фармакології та фармакотерапії**

**ПРИСУТНІ:** зав. каф., проф. Штриголь С.Ю., проф. Кіреєв І.В., проф. Деримедвідь Л.В., проф. Щокіна К.Г., проф. Бутко Я.О., доц. Белік Г.В., доц. Жаботинська Н.В., доц. Матвійчук А.В., доц. Рябова О.А., доц. Савохіна М.В., доц. Куценко Т.О., доц. Таран А.В., доц. Степанова С.І., ас. Кононенко А.В., ас. Толмачова К.С., ас. Цеменко К.В., Арусханян Р.С., Дещенко В.І., Мілька І.О., Близнюк Д.С., Беркут А.І., Поліщук С.А., Штурмай Л.В., Стібиш М.В., Лещенко Є.А., Шахбазян А.А., Демченко Н.О., Седоволоса Н.І., Василенко К.О., Антонюк-Луцишина Л.С., Ярова Л.І., Колодяжна В.О., Просяник В.В., Маленко (Камко) А.А., Харун С.С., Якутко Н.О., Баран А.О., Федорченко Д.М., Черкашина Т.М., Шпак Т.В.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

Розгляд кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти для подання робіт до Екзаменаційної комісії.

**СЛУХАЛИ:**

Здобувача вищої освіти Демченко Наталію Олександрівну зі звітом про проведену наукову діяльність за темою кваліфікаційної роботи: «Експериментальне обґрунтування фригопротекторної ефективності капсул «Глюоцинковіт»».

**УХВАЛИЛИ:**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Демченко Наталія Олександрівна допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри фармакології  
та фармакотерапії, проф. \_\_\_\_\_

Штриголь С.Ю.

Секретар кафедри фармакології  
та фармакотерапії, ас. \_\_\_\_\_

Кононенко А.В.

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ПОДАННЯ  
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ  
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Наталія ДЕМЧЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Експериментальне обґрунтування фригопротекторної ефективності капсул «Глюцинковіт»»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Ольга НАБОКА /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Наталія ДЕМЧЕНКО виконав самостійне дослідження на актуальну тему, присвячену вдосконаленню профілактики холодової травми шляхом застосування оригінального препарату «Глюцинковіт». Дослідження відповідає вимогам, які висуваються до робіт на здобуття кваліфікації «Магістр фармації».

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Сергій ШТРИГОЛЬ

“09” грудня 2022 року

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Наталія ДЕМЧЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри  
фармакології та фармакотерапії

\_\_\_\_\_

Сергій ШТРИГОЛЬ

“23” грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено  
у Екзаменаційній комісії

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,  
доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ /Олег ШПИЧАК/