

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичний
кафедра фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНИХ
НЕЙРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ КАПСУЛ «ГЛЮЦИНКОВІТ»»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм20(4,10д)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Діана АДАМОВА

Керівник: завідувач кафедри фармакології та клінічної
фармації, д.мед.н., професор Сергій ШТРИГОЛЬ

Рецензент: професор ЗВО кафедри клінічної фармакології
ІПКСФ НФаУ, д.фарм.н., професор Оксана МІЩЕНКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена доведенню доцільності застосування капсул «Глюцинковіт» як центрального нейротропного засобу. В експериментах на мишах встановлено стреспротекторну, анксиолітичну, ноотропну та анальгетичну дії зазначеного засобу. Робота містить вступ, 4 розділи, 5 таблиць, 104 літературні джерела, загальний обсяг — 48 сторінок.

Ключові слова: «Глюцинковіт», поведінкові реакції, тривожність, пам'ять, депресивна поведінка, координація рухів, больова чутливість.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to proving the feasibility of using 'Glucinkovit' capsules as a central neurotropic medicine. In experiments on mice, the stress-protective, anxiolytic, nootropic and analgesic effects of the drug were established. The work contains an introduction, 4 chapters, 5 tables, 104 references, the total volume is 48 pages.

Key words: 'Glucinkovit', behavioral reactions, anxiety, memory, depressive behavior, coordination of movements, pain sensitivity.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ ТРИВОЖНИХ ТА ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ, КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ТА БОЛЮ.....	9
1.1. Поширеність тривожних, депресивних та когнітивних розладів та сучасні підходи до їх фармакологічної корекції	9
1.2. Сучасні підходи до фармакологічної корекції болю	12
1.3. Склад та фармакологічні властивості капсул «Глюцинковіт»	16
1.4. Теоретичне обґрунтування доцільності застосування капсул «Глюцинковіт» для корекції порушень функціонального стану центральної нервової системи та больового синдрому	24
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	30
2.1. Експериментальні тварини.....	30
2.2. Методи дослідження центральних нейротропних ефектів та впливу на больову чутливість	30
2.3. Досліджуваний засіб	32
2.4. Статистичний аналіз	32
РОЗДІЛ 3 ВПЛИВ КАПСУЛ «ГЛЮЦИНКОВІТ» НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В МИШЕЙ.....	34
3.1. Дослідження впливу «Глюцинковіту» на поведінку мишей у тесті «Відкрите поле».....	34
3.2. Вплив «Глюцинковіту» на тривожність у тесті «Світло-темна камера» .	35
3.3. Дослідження впливу «Глюцинковіту» на формування пам'ятного сліду в тесті умовної реакції пасивного уникання	36
3.4. Вплив «Глюцинковіту» на депресивну поведінку в тесті підвішування мишей за хвіст	37
3.5. Дослідження впливу «Глюцинковіту» на координацію рухів у ротарод- тесті.....	37

3.6. Дослідження анальгетичних властивостей «Глюцинковіту» в тесті «Гаряча пластина».....	38
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	40
ВИСНОВКИ.....	47
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	49
ДОДАТКИ.....	60

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

NMDA-рецептори — N-метил-D-аспартат рецептори

АТФ — аденозинтрифосфат

ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я

ГАМК — гамма-аміномасляна кислота

МОЗ — Міністерство охорони здоров'я

НАДФН — нікотинамідаденіннуклеотидфосфат

НПЗЗ — нестероїдні протизапальні засоби

УРПУ — умовна реакція пасивного уникання

цАМФ — циклічний аденозинмонофосфат

цГМФ — циклічний гаунозинмонофосфат

ЦНС — центральна нервова система

ЦОГ — циклооксигеназа

ВСТУП

Актуальність теми. В сучасному світі дедалі більшого поширення набувають ураження центральної нервової системи (ЦНС). На сьогодні майже кожен восьмий мешканець планети має досвід зіткнутися з порушеннями психічного здоров'я [1]. Причини пов'язані з надмірними стресами та психотравмуючими ситуаціями, з якими ми стикаємося кожного дня та які супроводжуються емоційною напругою та когнітивними розладами. Зокрема, під час епідемії COVID-19, що сколихнула весь світ, значно збільшилася тенденція до розвитку тривожних та депресивних розладів [1]. В Україні внаслідок повномасштабного російського вторгнення з 2022 року по сьогодні кількість осіб, що потребують медико-психологічної допомоги включно з медикаментозним втручанням, безперервно збільшується [2, 3]. Однак більшість анксиолітиків, що наявні на сучасному фармацевтичному ринку, не відповідають бажаному балансу між ефективністю та рівнем безпеки, що зумовлює пошук нових засобів фармакотерапії.

Вважається, що когнітивні порушення зазвичай притаманні старшому віку. Проте щороку зазначається, що чимраз більше хвороб «молодшає», і когнітивні дисфункції не є винятком. Різні ступені когнітивних розладів можуть бути викликані факторами старіння, спадковості, стресу та неправильного способу життя, або ж вже наявними хронічними патологіями [4]. Важливо вчасно помітити та почати профілактику на етапі легкого когнітивного порушення, коли виникають проблеми з пам'яттю та навчанням, знижується рівень уваги або складно підібрати слова в розмові.

Далека від розв'язання також проблема корекції больових синдромів. Значна кількість відомих знеболювальних засобів має побічні ефекти, що обмежує їх застосування.

Негативна тенденція до збільшення поширеності уражень ЦНС та недостатньої ефективності та безпеки застосування знеболювальних

препаратів обумовлює доцільність пошуку нових засобів корекції зазначених порушень. Увагу привертають метаболітотропні препарати. Одним з них є оригінальний засіб «Глюцинковіт», що випускає ТОВ «ЛЕДА» (м. Харків) у формі капсул. Склад «Глюцинковіту» запропонував д.м.н., професор С. Ю. Штриголь. Насамперед «Глюцинковіт» рекомендований як засіб для підвищення опірності до впливу холоду, запобігання та лікування холодової травми, збільшення працездатності в ускладнених умовах, при лікуванні запальних захворювань суглобів та профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій [5]. Склад капсул «Глюцинковіт»: глюкозаміну гідрохлорид, кислота аскорбінова, рутин, рибофлавін та цинку піколінат — обумовлює як вже наведені, так і очікувані нейротропні ефекти. Можливий вплив на стресові відповіді, емоційний стан, прояви афективних розладів, когнітивні функції та больову чутливість, стане доречним доповненням до фармакологічного профілю капсул «Глюцинковіт». Ґрунтуючись на всіх зазначених аспектах, сформовано мету та завдання кваліфікаційної роботи.

Мета роботи — з'ясувати вплив капсул «Глюцинковіт» на функціональний стан ЦНС та больову чутливість.

Досягнення визначеної мети вимагало виконання таких **завдань**:

1. Визначити вплив капсул «Глюцинковіт» на поведінкові реакції мишей у тесті «Відкрите поле».
2. Визначити дію «Глюцинковіту» на рівень тривожності у тесті «Світло-темна камера».
3. Дослідити вплив «Глюцинковіту» на формування пам'ятного сліду в тесті УРПУ.
4. Визначити вплив «Глюцинковіту» на депресивну поведінку в тесті підвішування мишей за хвіст.
5. Дослідження впливу «Глюцинковіту» на координацію рухів та м'язовий тонус мишей в ротарод-тесті.
6. Вивчення анальгетичних властивостей «Глюцинковіту» в тесті «Гаряча пластина».

Об'єкти дослідження — фармакологічна корекція тривожних і депресивних розладів, когнітивних порушень та болю.

Предмет дослідження — центральні нейротропні ефекти капсул «Глюцинковіт».

Методи дослідження — фармакологічні (тест «Відкрите поле», тест «Світло-темна камера» та модель УРПУ, тест підвішування мишей за хвіст, ротарод-тест, тест «Гаряча пластина»), статистичні.

Практичне значення отриманих результатів. Результати досліджень вказують на ефективність застосування капсул «Глюцинковіт» для фармакологічної корекції порушень ЦНС та больового синдрому соматичного походження.

Наукова новизна. Вперше в експерименті на тваринах встановлено, що капсули «Глюцинковіт» чинять центральні нейротропні ефекти.

Апробація результатів роботи та публікації. На основі теми кваліфікаційної роботи опубліковано тези доповіді:

Адамова Д. О., Гуторка М. О., Кирилов Д. К., Давидов Е. М., Штриголь С. Ю. Експериментальне дослідження центральних ефектів капсул «Глюцинковіт». Експериментальна та клінічна фармакологія: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю кафедри фармакології НФаУ (м. Харків, 23-24 жовт. 2024 р.). Харків: НФаУ, 2024. – С. 4-5.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота містить такі структурні елементи: вступ, огляд наукової літератури, характеристику матеріалів та методів дослідження, експериментальний розділ, аналіз та узагальнення результатів, загальні висновки, список використаних джерел, додатків. Загальний обсяг кваліфікаційної роботи складає — 48 сторінок друкованого тексту. Робота містить: 5 таблиць, 1 рисунок, 104 посилання на літературне джерело (з них 15 кирилицею, 89 латиницею).

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ ТРИВОЖНИХ ТА ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ, КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ТА БОЛЮ

1.1. Поширеність тривожних, депресивних та когнітивних розладів та сучасні підходи до їх фармакологічної корекції

Згідно з концепцією психічного здоров'я ВООЗ, психічні розлади — це стани, пов'язані з порушенням психічного здоров'я. Вони неоднаково сприймаються різними людьми, різняться ступенем труднощів, які переживає людина, та можуть мати різні клінічні прояви та соціальні наслідки. Зазвичай у таких випадках знижується рівень психічного добробуту людини, хоча це й не є правилом. Це заважає їй долати стрес, ефективно працювати або вчитися та реалізовувати себе в суспільстві [6]. За даними ВООЗ, у 2019 році 970 мільйонів людей, тобто кожен восьмий у світі, мав психічний розлад. В той же час, найпоширенішими визнані тривожний та депресивний розлади: у 301 мільйона осіб (близько 4 % світового населення) діагностований тривожний розлад, а депресія — у 280 мільйонів (близько 3,8 % населення) [1, 7, 8].

Часто причинами розвитку тривожних розладів стають медикаментозні залежності, спадкові фактори, дитячі травми, травматичні події та надмірний стрес. При цьому людина відчуває фізичну напругу та різні поведінкові та когнітивні симптоми. Таким чином, у 2020 році через пандемію COVID-19, що вплинула на весь світ, значно зросла кількість людей із тривожними та депресивними розладами. Початкові оцінки вказують на 26 % і 28 % за рік відповідно [1].

Значний негативний вплив на психічне здоров'я українців чинять активні бойові дії на території України, що почалися у постковідному періоді та тривають упродовж трьох років. Так, за підрахунками Міністерства охорони здоров'я України у 2022 році, понад 15 мільйонів українців потребуватимуть психіатричної та медико-психологічної допомоги внаслідок

війни, з них приблизно 3–4 мільйонам буде необхідне призначення медикаментозного лікування [2, 3].

Нерідко тривожні розлади супроводжуються депресією, а пацієнти з депресією мають ознаки тривоги. У 25 % випадків ці розлади є коморбідними. Важливо ідентифікувати критерії обох розладів та призначити коректне лікування. Також було визначено, що зазвичай тривожний розлад є первинним станом та передуює розвитку депресії [9, 10]. За сучасними дослідженнями вважають, що тривога розвивається внаслідок системного регуляторного дисбалансу багатьох нейромедіаторів, а не порушення однієї конкретної нейротрансмітерної системи. Проте ключовою ланкою все ж є послаблення ГАМК-залежних процесів основної гальмівної системи ЦНС, що, у свою чергу, спричиняє нейромедіаторний дисбаланс серотонінергічної, адренергічної, глутаматергічної та опіоїдергічної систем головного мозку. Вважається, що ефективна фармакотерапія депресії значною мірою позитивно впливає і на тривожні розлади. Та варто зазначити, що використання препаратів з групи антидепресантів доцільне лише у випадках, коли депресивний компонент у клінічній картині більш виражений або при тяжких формах тривожних розладів. Тому при легких формах тривожно-депресивних станів використання антидепресантів недоречне. Їх призначають здебільшого за тяжких депресій, а селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну також за obsesивно-компульсивних розладів. Класичними вибором для лікування тривожних розладів є анксиолітики. Препарати цієї групи діють на патогенетичну ланку тривоги. Добре вивчено механізм дії бензодіазепінових анксиолітиків, що алостерично стимулюють ГАМК-ергічну передачу гальмівного сигналу в лімбічній системі. Традиційними є анксиолітики бензодіазепінового ряду першого покоління — діазепам, феназепам та гідазепам. Їх застосування зазвичай є ефективним, проте дедалі частіше воно розглядається як короточасний метод усунення гострої тривоги. Це пояснюється низкою небажаних побічних ефектів: пригніченням когнітивних функцій, млявістю, сонливістю,

розвитком залежності, синдромом скасування тощо. У певних випадках у складі комплексної терапії можливе застосування фітопрепаратів седативної, стреспротекторної дії. Найпоширенішими є препарати валеріани, півонії та собачої кропиви. Проте важливо, що ці препарати не впливають на патогенез тривоги, а лише зменшують супутні прояви дратівливості, безсоння та збудженості [10, 11, 12].

Поняття когнітивних порушень визначається як стан, при якому в людини погіршуються пізнавальні функції головного мозку: пам'ять, мислення, сприйняття, увага, психомоторна діяльність, мовлення та керуючі функції. Часто такі розлади пов'язані зі старінням організму та спостерігаються у людей похилого віку. Залежно від ступеня складності когнітивні розлади можуть призводити до зниження якості життя, обмеження професійної діяльності та в певних випадках — до інвалідизації [13, 14, 15]. Зокрема, у Фінляндії 8,1 % людей старше 65 років мають порушення пам'яті від помірних до тяжких [15]. Щодо України, то станом на 2022 рік, згідно з даними МОЗ, кількість людей з деменцією складає близько пів мільйона осіб. У той же час, за підрахунками Міжнародної асоціації Альцгеймера, гіподіагностика деменції у світі становить близько 41 млн. людей [16].

Причинами виникнення когнітивних розладів прийнято вважати нейромедіаторні або нейрометаболичні порушення. Нейромедіаторні порушення базуються на ослабленні низки трансмітерних систем, насамперед холінергічної, ГАМК-ергічної і дофамінергічної. Дисбаланс нейротрансмітерних систем виникає внаслідок дегенеративних процесів у нейронах, порушеннях у функціонуванні мітохондрій або змін структури мембран. Нейрометаболичні порушення характеризуються зниженням синтезу АТФ, транспорту кисню, утилізації глюкози та тканинного дихання. Це може бути спричинено такими факторами як стрес, старіння або цереброваскулярна недостатність. У таких випадках особливо важливою є група ноотропів. Це обґрунтовано їхнім впливом на інтелектуально-мнестичні процеси. Одним із ефективних ноотропних препаратів є фенібут.

Він діє на ГАМК_B-рецептори, що зумовлює його адаптогенні властивості та супутню помірну протитривожну дію. Отже, він є доцільним в застосуванні комплексних терапій когнітивних порушень, що супроводжуються тривогою або стресом [12, 17].

Проте невтішна статистика поширеності тривожних, депресивних та когнітивних розладів свідчить про недостатність наявного арсеналу засобів їх корекції та зумовлює необхідність пошуку нових підходів.

1.2. Сучасні підходи до фармакологічної корекції болю

Згідно з останнім визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain — IASP), біль — це неприємний сенсорний та емоційний досвід, пов'язаний із фактичним чи потенційним пошкодженням. Важливо, що біль виникає як реакція захисного механізму на зовнішні подразники або як сигнал для організму про внутрішні порушення. Сучасні класифікації болю ґрунтуються на різних патологічних, етіологічних та клінічних критеріях [18].

Залежно від тривалості розрізняють гострий та хронічний біль. Гострий біль зазвичай має визначений часовий і причинно-наслідковий зв'язок. Він з'являється різко або інтенсивно, триває до кількох тижнів та на пряму пов'язаний з дією подразника або загоєнням тканин. Причинами можуть бути різні травми, що їх спричинили термічні, хімічні або механічні чинники, хірургічні втручання або хвороби. Хронічний біль є станом, який зберігається протягом тривалого періоду, зазвичай понад 3 місяці, і часто продовжує спричиняти дискомфорт і заважати життю пацієнта, а з часом може призвести до інвалідизації. Причина виникнення часто залишається невідома та не пов'язана з подальшим розвитком. При цьому певне значення мають психогенний та поведінковий фактори. Не виключено, що хронічний біль може бути наслідком відсутності належного лікування гострого болю. Така трансформація включає зміни обміну нейромедіаторів та перебігу запальної реакції, а нейропластичність, змінюючи зв'язки між нейронами та

ефективність синаптичної передачі, поступово підвищує чутливість нейронів до больових подразників [18–21].

Інша, не менш поширена класифікація ґрунтується на патофізіологічних механізмах та клінічних ознаках. За цими критеріями виділяють три типи болю: ноцицептивний, невropатичний і ноципластичний. Найбільш поширеним болем, що трапляється в повсякденному житті, є ноцицептивний. Його механізм обумовлений активацією соматичних або вісцеральних стимулів, які сприймаються периферичними ноцицепторами та передаються функціональними аферентними сенсорними шляхами. Першочерговими причинами бувають ураження тканин внаслідок травми, інфекції, хімічного подразника або запального процесу. Під час пошкодження тканин крізь клітинні мембрани виділяються медіатори болю та запалення: простагландини та інші продукти арахідонової кислоти (зокрема лейкотриєни), брадикінін, цитокіни, гістамін тощо. Це, в свою чергу, збільшує відповіді на підпорогові стимули та сприяє посиленню болю від місця травми. Класичними патологіями, за яких спостерігається ноцицептивний біль, є ревматоїдний артрит і артрози, неспецифічний біль в спині (соматичного типу), а також біль за інфаркту міокарда, перитоніту, ниркової кольки (біль вісцерального типу) [22, 24, 25, 28].

Зазвичай позитивна динаміка під час лікування ноцицептивного болю трапляється за використання НПЗЗ, препаратів глюкокортикостероїдних гормонів та наркотичних анальгетиків у тяжких випадках. Найпоширенішою групою вибору є НПЗЗ, що класифікуються на неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (ібупрофен, кетопрофен, диклофенак, індометацин тощо) та селективні (німесулід, мелоксикам) або високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб тощо). Головний механізм їхньої дії полягає в інгібуванні ферменту ЦОГ, що в свою чергу блокує синтез простагландинів. При цьому традиційно вважають, що саме ЦОГ-2 як індукцибельний ензим бере участь у патогенетичній ланці запалення. Проте в аспекті анальгетичної активності вплив на конститутивний фермент ЦОГ-1 також відіграє важливу

роль. Це пояснюється тим, що деякі представники неселективних інгібіторів чинять знеболювальний ефект не лише через пригнічення синтезу простагландинів, а ще й мають центральний ефект на гліальні клітини в спинному мозку через інгібування ЦОГ-1. Та важливо зазначити, що разом з високою анальгетичною активністю інгібування ЦОГ-1 також підвищує вірогідність виникнення побічних ефектів на ШКТ. Тому при виборі НПЗЗ важливо врахувати всі аспекти та дотриматись балансу. Поширення також набирають дослідження комбінацій НПЗЗ зі слабким опіоїдним анальгетиком трамадолом. Трамадол чинить анальгетичний ефект за рахунок взаємодії з μ -опіоїдними рецепторами, а також активацією низхідної інгібіторної системи через пригнічення зворотного захоплення моноамінів. При цьому має менший ризик пригнічення дихання в порівнянні з сильнішими опіоїдами. Метою таких комбінацій є досягнення високої анальгетичної ефективності одночасно зі зниженням ризиків виникнення побічних дій за рахунок зменшення доз окремих препаратів [22–24].

Нейропатичний біль — больовий стан, переважно хронічного перебігу, що ініціюється ураженням соматосенсорної ланки нервової системи. Найпоширенішими причина виникнення є ураження ЦНС різної тяжкості (інсульт, розсіяний склероз, інші нейродегенеративні та цереброваскулярні захворювання, травми спинного мозку, демієлінізуючі захворювання) або периферичної нервової системи (пошкодження нервів при запаленнях, ішемії, травмі, постгерпетичній та тригемінальній невралгії, діабетичній нейропатії тощо). Патофізіологічною основою центрального болю є сенсibiliзація ноцицептивних шляхів у ЦНС, що часто супроводжується такими симптомами, як аллодинія, гіпералергезія, післявідчуття та тимчасова сумація. Сенсibiliзація ноцицептивних шляхів визначається дезадаптивними структурними змінами та низкою міжклітинних взаємодій і молекулярної сигналізації. Тобто деполяризація постсинаптичної мембрани нейронів іонами кальцію спричиняє гіперзбудливість нейронів, внаслідок чого підвищується чутливість ноцицептивних нейронів у ЦНС до нормального або

підпорогового аферентного імпульсу. У вже пошкоджених нервових волокнах виникають ектопічні спонтанні розряди, що сумуються з периферичними імпульсами, поширюються на суміжні волокна та посилюють біль. Щодо інших можливих механізмів виникнення невропатичного болю, у різних дослідженнях висувуються різноманітні теорії. Серед них варто відмітити причетність А β -волокон та С-волокон, що внаслідок взаємодії перетворюють звичайні тактильні імпульси на больові, чим збільшують їх передачу до заднього рогу спинного мозку. Згодом через посилення нейрональної відповіді може виникнути дефіцит гальмівних інтернейронів та зменшення щільності ГАМК-рецепторів [24, 26, 27].

У лікуванні невропатичного болю основними класами терапевтичних засобів є препарати, що діють на $\alpha_2\delta$ -субодиниці кальцієвих каналів, натрієвих каналів і низхідні модулюючи інгібіторні шляхи. Однією з таких груп є ліганди $\alpha_2\delta$ -кальцієвого каналу, широковідомими представниками яких є габапентин і прегабалін — структурні аналоги ГАМК. Анальгетичний ефект цих засобів виявляється за рахунок зв'язування із субодиницею $\alpha_2\delta$ -кальцієвого каналу, що, в свою чергу, пригнічує пресинаптичне надходження кальцію та інгібує вивільнення збуджувальних нейромедіаторів. Прегабалін і габапентин зазвичай добре переносяться, проте мають деякі небажані побічні ефекти: запаморочення, сонливість та набряки. Ще однією групою засобів, що може застосовуватися за невропатичного болю, є трициклічні антидепресанти. Їх знеболювальна дія є другорядною та до кінця не вивченою. Проте згідно з результатами низки досліджень амітриптилін та нортриптилін виявляють анальгетичний ефект у дозуванні нижчому, ніж за класичного використання. Механізм не є доведеним, але припускається активація низхідної інгібіторної системи, що є ефективним за постгерпетичної і діабетичної полінейропатії. Схожий ефект виявляє дулоксетин, антидепресант групи селективних інгібіторів зворотного нейронального захоплення серотоніну, за рахунок активації низхідної системи гальмування болю серотоніном і норадреналіном. Група

наркотичних анальгетиків більшою мірою використовується для лікування ноцицептивного болю. Проте, комбінація трамадолу та ацетамінофену вважається дієвою завдяки гальмуванню зворотного захоплення моноамінів, тому може використовуватись як короточасна рятівна допомога [26, 27].

Ноципластичний біль — це біль, який виникає через порушення ноцицепції, проте при цьому немає доказів пошкодження тканин або ураження соматосенсорної системи, як це зазначалося для попередніх видів болю. В такому випадку головними причинами, що сприяють виникненню болю, є стрес, психологічні, емоційні та соціальні фактори. В основі цього процесу лежить порушення роботи низхідної норадренергічної та серотонінергічної систем, що в свою чергу знижує больовий поріг і звичайні імпульси сприймаються як больові. Також ноципластичний вид болю пов'язаний із більшим ризиком симптомів, пов'язаних з ЦНС, таких як: втома, зміни в пізнавальній діяльності та пам'яті, депресія та тривога. Зазвичай, у клінічній практиці ноципластичний біль супроводжує ноцицептивний або нейропатичний. Тому дослідження щодо препаратів, що можуть ефективно впливати на цей вид болю, ще тривають. Тож, під час лікування комбінованих випадків головним чином застосовують лінію засобів проти ноцицептивного або невропатичного болю [22, 25, 29].

1.3. Склад та фармакологічні властивості капсул «Глюцинковіт»

Капсули «Глюцинковіт» — це екстемпоральний лікарський засіб, який розробив професор Штриголь С. Ю. як імуномодулятор та фригопротектор. Цей засіб випускає ТОВ «ЛЕДА» (м. Харків). Наразі він застосовується як засіб для підвищення опірності до впливу холоду, запобігання та лікування холодової травми. Здатен підвищувати працездатність в ускладнених умовах функціонування, що актуально для військовослужбовців, рятувальників, спортсменів або інших осіб, що піддаються впливу низьких температур. Показаний за запальних захворювань суглобів. Ефективний як профілактичний засіб для гострих респіраторних вірусних інфекцій, зокрема

коронавірусної хвороби. Фармакологічні ефекти «Глюцинковіту» зумовлені властивостями його складових, що підсилюють дію один одного. До складу однієї капсули входить: глюкозаміну гідрохлорид 350 мг, аскорбінова кислота 30 мг, рутин 50 мг, рибофлавін (вітамін B2) 1 мг, цинку піколінат 10 мг, допоміжна речовина – крохмаль [5].

Глюкозамін (рис. 1.1) — це аміномоносахарид (2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкоза), який є похідним клітинного метаболізму глюкози і біохімічним попередником усіх аміноцукрів в організмі людини.

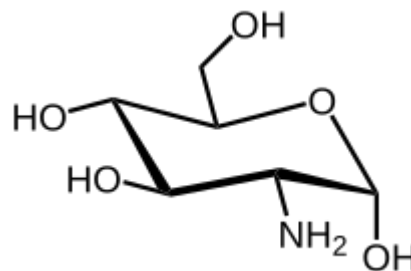


Рис. 1.1. Структурна формула глюкозаміну

Він також є важливим аміно-моносахаридним компонентом глікопротеїнів, протеогліканів і глікозаміногліканів хрящової матриці, що покриває кінці кісток, і гіалуронової кислоти, яка входить до складу синовіальної рідини всередині. D-глюкозамін природним чином біосинтезується з фруктозо-6-фосфату та глутаміну за допомогою глутаміну, далі він ацетилюється до N-ацетилглюкозаміну глюкозамін-N-ацетилтрансферазою, який потім використовується для синтезу глікозильованих білків і ліпідів. На ринку поширені лікарські засоби та дієтичні добавки, що містять цей аміноцукор у трьох формах: глюкозаміну гідрохлорид, глюкозаміну сульфат і N-ацетилглюкозамін. Глюкозамін легко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту за перорального прийому та швидко метаболізується в печінці. Він має такі фізіологічні властивості, як протизапальна, антиокислювальна, регуляція імунної функції, пригнічення бактерій і запобігання старінню. Крім того, має добру безпеку та відсутність

гепатотоксичності та інших токсичних побічних ефектів на організм людини [30, 31].

Найбільше уваги приділяється протизапальним і хондропротекторним властивостям глюкозаміну. Вони можуть бути ефективними під час хронічних запальних захворювань суглобів, таких як: остеоартрит, артрози, ревматоїдний артрит тощо. За результатами низки досліджень припускають, що протизапальна дія може бути пов'язана з пригніченням функцій нейтрофілів і навіть з пригніченням імунної активності в синовіальній тканині. Механізм дії, головним чином, включає інгібування активації ядерного фактора- κB , який вважається ключовим регулятором запалення тканин, оскільки він контролює транскрипцію ряду прозапальних генів, які регулюють синтез цитокінів, хемокінів і молекул адгезії. Цей процес також пов'язаний зі зниженням синтезу та експресії ЦОГ-2, індукованого інтерлейкіном- 1β в хондроцитах. Що своєю чергою інгібує синтез простагландинів E_2 під час запальних процесів. Інші механізми специфічної дії включають здатність глюкозаміну змінювати активацію колагенази та відновлювати порушений баланс метаболізму глікозаміногліканів, запобігаючи їх деградації та стимулюючи їх виробництво. Крім того, зазначається, що індуковані брадикініном ноцицептивні реакції були значно пригнічені прямим застосуванням D-глюкозаміну. Такий ефект свідчить про те, що D-глюкозамін має прямий вплив на полегшення болю, забезпечуючи стабільність мембрани [32–34, 37].

Наступна широко досліджувана властивість глюкозаміну — антиоксидантна. Він вважається слабким прямим антиоксидантом проти супероксиду-аніону, гідроксильних радикалів, 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозилу та інших, порівняно зі сполуками, що вважають стандартними антиоксидантами. Разом з тим було досліджено непряму антиоксидантну дію глюкозаміну в ендотеліальних клітинах мікросудин шкіри людини-1. Механізм дії пов'язаний зі збільшенням N-ацетилглюкозамінування, контролем вироблення активних форм кисню і експресії фактора-2,

пов'язаного з ядерним еритроїдним фактором, у мікросудинних ендотеліальних клітинах людини-1. Таким чином, індукуючи фактор-2, глюкозамін захищає ендотелій від окиснювального пошкодження, спричиненого окиснювачами або захворюваннями, пов'язаними з оксидативним стресом. Це важливо для функціонування ендотелію — клітинного шару, що покриває кровоносні судини та зумовлює низку біологічних ефектів, особливо імунологічні та гемостатичні [35, 36].

Тривають дослідження нових терапевтичних застосувань глюкозаміну, зокрема в лікуванні серцево-судинних захворювань, неврологічних розладів, шкірних хвороб, раку тощо. На основі вже згаданих властивостей ґрунтуються й інші його ефекти. Так, спричинена глюкозаміном О-пов'язана модифікація білка β -N-ацетилглюкозаміну має імунорегуляторні функції, що в свою чергу також сприяє відновленню міокарда після ішемічного ушкодження через збільшення залучення макрофагів та регулює їх функцію за серцевої недостатності. За рахунок протизапальних, мембраностабілізуювальних та антиоксидантних властивостей глюкозамін також виявляє антиноцицептивний, анальгетичний, протитоксичний, кардіо-, гепато-, нейро-, нефро-, гастро- та стреспротекторні ефекти. Поєнання цих властивості глюкозаміну гідрохлориду зумовлює його добре доведену фригопротекторну дію. Він впливає на різні ланки патогенезу холодової травми, оскільки нормалізує кількість ендогенного маркера ступеня холодового пошкодження — N-ацетилглюкозаміну в печінці, нирках та сироватці крові. Механізм фригопротекторного ефекту поєднує протизапальну, знеболювальну, антиоксидантну та мембраностабілізуювальну дії глюкозаміну, а також модуляцію α_2 -адренорецепторів і β -адренорецепторів [38–41].

Виявлено також антигіпоксичні та ноотропні властивості глюкозаміну гідрохлориду [42].

Варто зазначити, що глюкозаміну сульфат на відміну від глюкозаміну гідрохлориду виявляє здебільшого хондропротекторні властивості та застосовується переважно за артритів [43].

Вітамін С, відомий як аскорбінова кислота, є життєво важливим водорозчинним вітаміном, що може надходити в організм лише через їжу та харчові добавки. Головним чином, аскорбінова кислота є потужним антиоксидантом, поглинаючи вільні радикали та захищаючи клітини від окисного пошкодження. Як антиоксидант, аскорбінова кислота бере участь у регуляції активних форм кисню і підвищення ефективності інших антиоксидантів. Регуляція здійснюється шляхом інгібування НАДФН-оксидази та індукцибельної NO-синтази, тим самим впливаючи на нейтралізацію вільних радикалів у плазмі, цитозолі та позаклітинній рідині. Інший механізм дії полягає в інгібуванні ядерного фактора-kB, тим самим додатково зменшуючи утворення окиснювачів у дендритних клітинах. Так, за рахунок антиоксидантного ефекту можна запобігти розвитку катаракти, пошкодженню ендотелію, серцево-судинному ремоделюванню, нирковій дисфункції та системному запаленню [44–47, 49].

Крім того, аскорбінова кислота сприяє зниженню втомлюваності, нормальному функціонуванню нервової системи, регенерації відновленої форми вітаміну Е, регуляції метаболізму заліза. Вітамін С відіграє важливу роль у диференціації нейронів, дозріванні, утворенні мієліну та модуляції холінергічної, катехолінергічної та глутамінергічної систем. Він є важливим компонентом у процесі синтезу кортизолу, вазопресину та катехоламінів (дофамін, адреналін, норадреналін). Своєю чергою, це також впливає на синтез колагену та функціонування В- і Т- лімфоцитів. Таким чином, механізм імуномодулювальної дії ґрунтується на активації життєвого циклу Т-клітин за наявності фізіологічної концентрації вітаміну С, та безпосереднього впливу на кількість імуноглобулінів, що вивільняються з В-клітин. Крім того, досліджено вплив аскорбінової кислоти на вроджений імунітет через збільшення хемотоксичної активності нейтрофілів незабаром

після інфікування. Цей процес сприяє фагоцитозу та знищенню мікробів нейтрофілами. Так, вітамін С забезпечує підтримку імунної функції та зменшення запалення під час розвитку гострих та хронічних інфекційних захворювань [46–49].

Рутин (3,3',4',5,7-пентагідроксифлаво-3-рамноглюкозид) — поліфенольна сполука рослинного походження, флавоноїд, що зазвичай отримують із природних джерел. За хімічною природою це глікозид, що складається з флаванолу аглікону кверцетину та дисахариду. Рутин має широкий спектр дії та виявляє антиоксидантний, цитопротекторний, вазопротекторний, антиканцерогенний, протизапальний, нейро- та кардіопротекторні ефекти. Окрім того, рутин здатен захищати компоненти сполучної тканини від руйнування, а аскорбінову кислоту — від окиснення, чим створює умови для її тривалішої дії [51–53, 5]. Повідомляється, що рутин може індукувати формування кісток як стимулятор остеобластів. Він викликає проліферацію та диференціювання людських остеобластоподібних клітин MG-63. Разом з тим підвищує активність лужної фосфатази, експресію колагену I типу та ступінь мінералізації кісток. Рутин також інгібує утворення остеокластів шляхом зниження активних форм кисню та фактора некрозу пухлин за рахунок пригнічення ядерного фактора-kB [51, 54, 55]. Це обумовлено його антиоксидантною активністю, для якої, окрім інгібування ядерного фактора, були виявлені й інші механізми дії. Рутин збільшує продукцію глутатіону, а також регулює системи окислювального захисту підвищенням експресії антиоксидантних ферментів, таких як каталаза та супероксиддисмутаза. Окрім того, він інгібує ксантиноксидазу, що бере участь у синтезі активних форм кисню [52, 56]. Кардіопротекторна дія рутину більшою мірою полягає в ослабленні пероксидного окиснення ліпідів у тканинах міокарда разом із відновленням серцевих маркерних ферментів. Також рутин збільшує синтез оксиду азоту в ендотеліальних клітинах людини, тим самим може поліпшувати функції ендотелію та запобігати його окиснювальному пошкодженню за рахунок зниження імунореактивності

нітрозину [57, 58, 51]. На антиоксидантній активності рутину ґрунтується і гепатопротекторний ефект. Під час досліджень при пошкодженні печінок щурів він демонстрував захисний ефект, що був обумовлений регуляцією рівню холестерину та зниженням активності аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази в сироватці крові. При цьому знижувалось перекисне окиснення ліпідів, а рівень ендогенних антиоксидантних ферментів печінки (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатіон, глутатіонредуктаза) підвищувався [51, 59]. Припускається протизапальний ефект рутину на шкіру шляхом пригнічення експресії ЦОГ-2 та індукцибельної синтази азоту. Крім того, рутин у формі гідрогелю чинить ранозагоювальну дію, знижуючи окиснювальний стрес та вміст карбонілу в ділянці рани, підвищуючи активність каталази [51, 53, 60, 61].

Багато досліджень присвячено антибактеріальній активності рутину. Доведена його ефективність пригнічення росту різних видів бактерій: *Proteus vulgaris*, *Shigella sonnei*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Bacillus subtilis*. Антибактеріальна дія рутину на *E. coli* здійснюється шляхом інгібування ДНК-ізомерази IV. Також відмічається, що рутин синергічно підсилює активність інших флавоноїдів проти *Bacillus cereus* та *Salmonella enteritidis* [51, 62, 63].

Рибофлавін належить до водорозчинних вітамінів групи В. Він є попередником функціональної групи кофакторів флавінмононуклеотиду та флавінаденіндинуклеотиду, що відіграють важливу роль у клітинному метаболізмі та мають антиоксидантні, протизапальні, антиноцицептивні, протипухлинні властивості, а також впливають на процеси старіння. Рибофлавін активує синтез позаклітинного матриксу та знижує рівень активних форм кисню. Він може діяти проти окисного стресу, особливо пероксидного окиснення ліпідів і реперфузійного окисного пошкодження. Припускається його участь в окисно-відновному циклі глутатіону та здатність поглинати вільні радикали внаслідок відновлення НАДФН-

залежною метгемоглобінредуктазою [64-67]. Окрім того, вітамін В₂ впливає на якість зору та обмінні процеси в структурах ока. Покращує стан шкіри і слизових оболонок. Підтримує стан центральної нервової системи, роботу печінки та процес кровотворення. Задіяний в процесах росту та пластичному обміні [29].

Цинку піколінат — це сіль цинку та піколінової кислоти. Така форма сприяє кращому засвоєнню цинку організмом. Цинк є важливим мікроелементом, який впливає на велику кількість клітинних процесів, таких як синтез білка, метаболізм нуклеїнових кислот, зокрема синтез ДНК, транскрипцію генів, клітинну проліферацію, диференціацію та мітоз. Разом з тим, він є сильним акцептором електронів у біологічних системах і є каталітичним компонентом понад 300 різних ферментів, що регулюють різні аспекти організму, включно з імунним захистом, когнітивними функціями, кістковою тканиною та зростом [68, 69]. Цинк захищає клітини від окисного пошкодження, оскільки бере участь у стабілізації мембран, інгібує фермент НАДФН-оксидазу. Він також індукує синтез металотіонеїну, який впливає на процес відновлення гідроксильних радикалів і секвестрацію активних форм кисню. Інший механізм антиоксидантної дії цинку відбувається за рахунок дії на глутамат-цистеїнові лігази, що ініціює подвійний вплив на нейтралізацію вільних радикалів безпосередньо глутатіоном або опосередковано як кофактор глутатіонпероксидази. Позаяк цинк сприяє зниженню синтезу активних форм кисню в умовах гіперглікемії, він може регулювати глікемічний контроль та чутливість до інсуліну. Крім того, іони цинку діють на інсуліновий сигнальний шлях і стимулюють ліпогенез і поглинання глюкози в адаптоцитах. Так, він підвищує секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози, фосфорилування β-субодиниці рецептора інсуліну та активацію протеїнкінази, чим і сприяє транспорту глюкози в клітини [70]. Зазначається, що окрім зниження маркерів окисного стресу, цинк може пригнічувати вироблення С-реактивного білка, блокувати адгезію на макрофагах і моноцитах та контролювати процес утворення простагландинів

та арахідонової кислоти, захищаючи організм від запальних процесів [71]. У головному мозку цинк сприяє передачі нервових імпульсів, а різні цинк-залежні ферменти підтримують роботу ЦНС. Він також відіграє важливу роль у роботі імунної системи, регулюючи внутрішньоклітинні сигнальні клітин вродженого та адаптивні імунітету, впливаючи на імунні відповіді, зокрема вироблення антитіл, передачу сигналів запалення та диференціацію лімфоцитів. Разом з тим, цинк інгібує ферментативні процеси вірусної протеази та полімерази, та фізичні процеси прикріплення вірусу [69, 72]. За останніми дослідженнями цинк може виступати як ад'ювант у терапії COVID-19, модулюючи антибактеріальну та противірусну імунну реакцію. Припускається його непрямий противірусний потенціал проти SAR-CoV-2 [73]. Також цинк необхідний для чоловічої фертильності, оскільки позаклітинний цинк зв'язується з рецептом GPR39 та запускає внутрішньоклітинний сигнальний шлях, що призводить до збільшення рухливості сперматозоїдів та акросомального екзоцитозу [69, 74].

Таким чином, сукупність властивостей складових капсул «Глюцинковіт» зумовлюють їх фармакологічні ефекти. Рекомендується приймати препарат курсом впродовж від 10 до 15 днів, по 2 капсули 2 рази на день під час прийому їжі. Зазначаються можливі побічні дії, наприклад диспепсичні розлади або алергічні реакції, у разі непереносимості окремих компонентів препарату. «Глюцинковіт» протипоказаний до прийому хворим з тяжкою нирковою недостатністю, дітям до 12 років, вагітним та жінкам, що годують грудьми, пацієнтам з індивідуальною непереносимістю компонентів [29].

1.4. Теоретичне обґрунтування доцільності застосування капсул «Глюцинковіт» для корекції порушень функціонального стану центральної нервової системи та больового синдрому

Окрім попередньо згаданих фармакологічних ефектів капсул «Глюцинковіт» на різні системи організму, кожен з компонентів препарату також певною мірою впливає на ЦНС.

У різних дослідженнях повідомлялось про перспективну дію глюкозаміну в полегшенні функцій навчання та пам'яті, а також його роль у нейропротекторному процесі проти когнітивної дегенерації. Імовірний механізм такого ефекту полягає в тому, що глюкозамін підвищує рівень мРНК і білка та сприяє секреції фактору росту фіброblastів-21 у критичних областях мозку, зокрема у клітинах гіпокампа та смугастого тіла. В свою чергу, фактор росту фіброblastів-21 діє через активацію сигнальних шляхів, таких як ядерний фактор-кВ, протеїнкіназа А і В, та мітоген-активована протеїнкіназа р38. Разом з тим він підтримує мітохондріальний гомеостаз і посилює антиоксидантну активність, тим самим зменшуючи нейродегенеративне запалення і посилюючи деградацію β-амілоїду [75]. Окрім того проводились й інші дослідження цього ефекту для визначення додаткових можливих механізмів. Одним з них є вплив глюкозаміну на регуляцію виробництва нейротрофічного фактору головного мозку та посилення експресії спорідненого тирозинкіназного рецептора-В. Так, індукція нейротрофічного фактора пов'язана з передачею сигналів циклічного аденозинмонофосфату, протеїнкінази А і транскрипційного фактора CREB у гіпокампі, що має вирішальне значення для нервових функцій і формування пам'яті [76].

Глюкозамін також був досліджений як перспективний засіб для запобігання невропатичного болю. Він знизив поріг болю у тварин після пошкодження нерва, а також купував термічну гіпералергію, механічну та холодову алодинію в профілактичному режимі [78]. В інших дослідженнях продемонстрували підтримувальну дію глюкозаміну, застосовуючи його в комбінації з морфіном: він зберігав антиноцицептивну ефективність опіоїдного анальгетика. При тому спостерігалось ослаблення індукованої

морфіном толерантності після застосування. Такі ефекти глюкозаміну пов'язані з його антиоксидантними та протизапальними властивостями [77].

Аскорбінова кислота діє як нейромодулятор. Вона впливає на синаптичну нейротрансмісію, запобігаючи зв'язуванню нейромедіаторів з рецепторами, модулюючи їх вивільнення та зворотнє захоплення, а також діючи як кофактор у синтезі нейромедіаторів. Вітамін С також бере участь у пресинаптичному повторному захопленні глутамату, демонструючи прямий ефект у запобіганні надмірної стимуляції нейронів глутаматом [47]. За рахунок антиоксидантних властивостей аскорбінова кислота ефективна як нейропротектор, позаяк виступає як антагоніст NMDA-рецепторів у головному мозку та регулює його дію [79]. Передбачається позитивний ефект аскорбінової кислоти при нейродегенеративних і когнітивних розладах. Вітамін С поліпшує навчання та пам'ять у літніх мишей, а також забезпечує захист молодих тварин від індукованого скополаміном і діазепамом порушення пам'яті. Тому він може бути перспективним засобом при лікуванні деменції або хвороби Альцгеймера [80].

Позитивний впливовим на функціонування ЦНС чинить рутин. Його вивчали як перспективний засіб з протитривожною та антидепресивною дією. Дослідження, в яких була використана модель депресії та тривоги у тварин, викликана виснаженням концентрації моноамінів у мозку за рахунок введення резерпіну, показали позитивний вплив рутину на тварин — зменшення тривоги та відчаю в різних поведінкових тестах [81]. Окрім того, в тесті на примусове плавання та підвішування за хвост на мишах визначено ефект, подібний до антидепресивного, зумовлений підвищенням доступності серотоніну та норадреналіну в синаптичній щілині [82]. Анксіолітичний ефект рутину досліджували в тестах піднятого-плюс лабіринту та відкритого поля в порівнянні з діазепамом та використанням флумазенілу. Результати показали, що анксіолітична активність рутину подібна до такої діазепаму. Проте, механізм дії до кінця не визначений, оскільки зазначається зв'язок

рутину з ГАМК-ергічною трансмісією в базолатеральних мигдалинах без залучення бензодіазепінових рецепторів [83].

За рахунок антиоксидантних властивостей рутин може бути корисний в профілактиці нейрозапалення або нейродегенеративних захворювань. Знижуючи експресію циклооксигенази-2, інтерлейкіну-8, ядерного фактора- κ B, гліального фібрилярного кислого білка та індукцибеланої синтази оксиду азоту, він здатен запобігати морфологічним змінам у гіпокампі та когнітивному дефіциту [84]. Окрім того, повідомлялось про анагетичні властивості рутину, що вивчались в тесті на гарячій пластині, проте не мають визначеного механізму [85]. Також були виявлені центральний та периферичний антиноцицептивний ефекти, зокрема їх зв'язок з опіоїдними рецепторами [86].

Рибофлавін поліпшує когнітивні функції завдяки антиоксидантним та протизапальним властивостям. У багатьох рандомізованих дослідженнях була показана його ефективність для людей похилого віку, поліпшення загальної когнітивної продуктивності, епізодичної пам'яті та виконавчої функції. Передбачається зв'язок цих ефектів із шляхом передачі сигналу інтерлейкіну-18, апоптозом і факторами транскрипції, проте конкретні механізми дії потребують додаткових досліджень. Крім того, за рахунок антиоксидантної здатності вітамін B₂ може впливати на метаболізм дофаміну та серотоніну, що може бути корисним у лікуванні нейродегенеративних розладів [87-89].

Цинк є необхідним для нормального функціонування ЦНС, зокрема гіпокампу, мигдалини та кори головного мозку. Цинк діє як клітинна сигнальна молекула, модулює нейрональну збудливість та впливає на синаптичну пластичність. Окрім того, він регулює дію багатьох рецепторів, посилюючи α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізопропіонову кислоту і активність АТФ-чутливих калієвих каналів, при тому інгібуючи N-метил-D-аспартат, ГАМК-A, глікогенсинтазу-кіназу-3 β та серин/треонін-протеїнкіназу.

Таким чином, багато досліджень зосереджено на анксиолітичній та антидепресивній активності цинку. Антидепресивний ефект досліджували у тесті на примусове плавання та підвішуванні за хвіст. Одним з можливих механізмів дії є здатність цинку модулювати рецептори глутамату. Під час тесту на примусове плавання також зазначалась залученість рецепторів аденозину. Окрім того, цинк діяв синергічно, подібно до антидепресантів під час комбінованого введення, що демонструє його взаємодію з серотонінергічною системою [90–92]. Для вивчення анксиолітичної активності цинку використовували тест у піднесеному хрестоподібному лабіринті. Результат показав двонаправлений ефект на тривожність та рухову поведінку, що залежить від дозування. Так, ефекти цинку, головним чином, зумовлені потужною інгібувальною дією на рецептори глутамату, N-метил-D-аспартату, і зв'язуванням зі структурно специфічним місцем на рецепторі ГАМК-A, що призводить до інгібування ГАМК-залежного Cl-каналу [93].

Отже, всі компоненти капсул «Глюцинковіт» мають окремо досліджений та доведений вплив на ЦНС, що робить цей препарат досить перспективним до вивчення. В той же час розлади нервової системи є досить поширеними, а засоби фармакологічної корекції, згадані вище, мають низку небажаних побічних ефектів. Це зумовлює необхідність пошуку нових підходів.

Висновки до розділу 1

1. Тривожні, депресивні та когнітивні розлади є, як ніколи, актуальною проблемою сьогодення, що свідчить про потребу пошуку нових векторів фармакологічної корекції.
2. Згідно з даними літератури, описані різні види болю, їх участь у різних патологіях та можливі напрями фармакотерапії, що вимагають комплексного підходу з врахуванням всіх аспектів.

3. Охарактеризовано склад, фармакологічні властивості та доцільність дослідження капсул «Глюцинковіт» як потенційного нейротропного засобу.

4. За рахунок компонентів капсули «Глюцинковіт» можуть мати широкий спектр нейротропної дії, що робить цей засіб перспективним до вивчення в аспекті впливу на ЦНС.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальні тварини

У досліджах використовували 19 дорослих білих безпородних мишей самців з середньою масою близько 40 г. Тварин утримували в умовах віварію Центральної науково-дослідної лабораторії Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету, згідно з вимогами Директиви Ради Європи 2010/10/63 ЕУ, стосовно етичних принципів та охорони тварин, що використовують в експериментах. Мишей розподілили на групу контролю та групу, якій вводили вміст капсул «Глюцинковіт». Вони перебували в контрольованих умовах освітлення (співвідношення «світло/темрява» 12/12 годин) за температури повітря 22 ± 2 °C та стандартної вологості. Тварини мали вільний доступ до їжі (стандартний раціон віварію) та питної води.

2.2. Методи дослідження центральних нейротропних ефектів та впливу на больову чутливість

Дослідження щодо оцінки нейротропного ефекту капсул «Глюцинковіт» проходили протягом двох днів, у кожен з яких проведено низку експериментів. Проміжки між окремими тестами становили не менше 10 хв.

У перший день досліджень визначали поведінку мишей в стресових умовах в тесті «Відкрите поле». Для цього використовували прямокутний освітлений майданчик розміром 22×22 см з підлогою, поділеною на квадрати 5×5 см, отворами діаметром 1,5 см, що розташовані на перетині квадратів, та бортами висотою 15 см. Тварин тестували впродовж 3 хв кожен, починаючи з центра арени. В ході експерименту визначали локомоторну активність (кількість перетнутих квадратів), орієнтовно-дослідницьку активність (стійки, отвори та їх сума), емоційні реакції з їх вегетативним супроводом

(грумінг, болюси, уринації та їх сума) та суму всіх активностей [94]. З метою усунення впливу відволікаючих факторів після тестування кожної тварини обробляли пристрій 70 % розчином етанолу.

Наступним експериментом був ротарод-тест з метою перевірки координації рухів та м'язового тону. Мишей поміщали на горизонтальний стрижень, що обертається зі швидкістю 10 обертів на хвилину. Реєстрували час утримання тварин на стрижні до моменту падіння, тест триває до 3 хв. [94, 95].

Рівень тривожності визначали у світло-темній камері, в якій темний відсік обладнаний електродною підлогою (після входу тварини в цей відсік їй завдавали стандартного електробольового подразнення, що дозволяло наступного дня перевірити пам'ять за формуванням УРПУ на підставі зміни латентного періоду входу). Реєстрували латентний час входження тварини до темної камери на перший день перед навчанням (маркер тривожності), формування УРПУ перевіряли за латентним часом на другий день [96].

Завершувався перший експериментальний день визначенням больової чутливості на ноцицептивне подразнення в тесті «Гаряча пластина». Мишей поміщали на електронагрівальну пластину (стандартний температурний режим 54 °C) і спостерігали за поведінковими патернами тварин — обнюхування та пересування по пластині, стрибки, облизування передньої або задньої лапи, вставання на задні лапи тощо). Реєстрували латентний періоду облизування задньої лапи, що є найчутливішим критерієм больової реакції [97].

У другий день визначала вплив капсул «Глюцинковіт» на депресивну поведінку. Для цього використовували іммобілізаційний тест підвішування мишей за хвіст [94]. Мишу підвішували за хвіст до штативу, закріплюючи його за допомогою лейкопластиря. Спостерігали рухову активність тварини (періоди збудження та нерухомості). Реєстрували латентного періоду першого нерухомого зависання, тривалість нерухомих зависань, кількість

актів іммобільності та визначали середню тривалість одного епізоду іммобільності.

2.3. Досліджуваний засіб

Вплив капсул «Глюцинковіт» на стан ЦНС та больову чутливість досліджували шляхом порівняння поведінкових реакцій тварин експериментальної та контрольної груп. З огляду на різні види досліджуваних психотропних властивостей та з міркувань вимог біоетики препарати порівняння не застосовували задля зменшення кількості експериментальних тварин. Важливо було визначити насамперед наявність певних видів психотропного впливу.

Використовували капсули «Глюцинковіт» виробництва ТОВ «ЛЕДА» (м. Харків) у дозуванні 50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом. Препарат вводили мишам за 30-40 хв до початку тестування внутрішньошлунково крізь зонд у вигляді водного розчину в об'ємі 0,1 мл на 10 г. Групі контрольних мишей вводили еквівалентну кількість води внутрішньошлунково.

2.4. Статистичний аналіз

Статистичний аналіз результатів здійснювався за допомогою системи TIBCO Statistica 13.5.0.17 та програмного забезпечення MS Office. Для того, щоб виявити статистично значущі відмінності в значенні міжгрупових вибірок, за умови нормального розподілу використовували t-критерій Ст'юдента. У випадках, коли розподіл не відповідав нормальним законам, був використаний критерій Манна-Вітні. Порівнюючи вибірки за частотою появи певних ефектів, використовували кутове перетворення Фішера. Достовірно значущими результати вважали за $p < 0,05$. Результати наведено як середнє значення та його стандартна похибка ($M \pm m$) і медіана з верхнім та нижнім квантилями ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$).

Висновки до розділу 2

У рамках експериментального дослідження визначено об'єкти вивчення. Описані підібрані методи, що дозволяють оцінити нейротропні властивості капсул «Глюцинковіт» та їх вплив на больову чутливість. Для аналізу отриманих даних використовували сучасні статистичні програми, що дозволили розгорнуто визначити статистичну значущість результатів.

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ КАПСУЛ «ГЛЮЦИНКОВІТ» НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В МИШЕЙ

3.1. Дослідження впливу «Глюцинковіту» на поведінку мишей у тесті «Відкрите поле»

Результати досліджень на мишах у тесті «Відкрите поле» наведено в таблиці 3.1. Тварини, яким вводили капсули «Глюцинковіт», продемонстрували достовірне зниження локомоторної активності у 1,94 разу та емоційних реакцій у 4,04 разу (насамперед за рахунок зменшення кількості болюсів, $p < 0,05$) порівняно з групою контролю. Орієнтовно-дослідницька активність зменшилася в 2,23 разу, що є статистично значущими порівняно з показником контрольних мишей ($p < 0,01$). Головний внесок у зменшення орієнтовно-дослідницької активності належить достовірному ($p < 0,01$) зменшенню кількості обстежених отворів. Суму всіх активностей досліджуваний засіб зменшив удвічі ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1

Поведінкові реакції мишей у тесті «Відкрите поле» під впливом капсул «Глюцинковіт» ($M \pm m$, Me [Q25; Q75])

Група, кількість тварин		Контроль, n=9	«Глюцинковіт», n=9
1		2	3
Локомоторна активність (перетнуто квадратів)		25,00 $\pm$ 2,59 23 [18;34]	12,89 $\pm$ 3,69 9 [6;18] *
Орієнтовно- дослідницька активність	Стійки	2,22 $\pm$ 0,68 1 [1;4]	1,56 $\pm$ 0,58 1 [0;3]
	Отвори	28 $\pm$ 1,94 30 [23;32]	12 $\pm$ 3,50 9 [8;15] **
	Сума орієнтовно- дослідницьких активностей	30,22 $\pm$ 2,11 30 [24;35]	13,56 $\pm$ 4,03 10 [8;18] **

1		2	3
Емоційні реакції та їх вегетативний супровід	Грумінг	0,89±0,42 1 [0;1]	0,33±0,33 0 [0;0]
	Болюси	0,67±0,17 1 [0;1]	0±0 0 [0;0] *
	Уринації	0,22±0,15 0 [0;0]	0,11±0,11 0 [0;0]
	Сума емоційних реакцій та їх вегетативного супроводу	1,78±0,43 2 [1;2]	0,44±0,44 0 [0;0] *
Сума всіх активностей		57,00±4,47 52 [51;66]	26,89±7,69 27 [8;28] *

*Примітка. Статистично значущі відмінності з показниками групи контролю (за критерієм Манна-Вітні): * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$.*

Отже, результати дослідження на мишах в тесті «Відкрите поле» вказують на стресопротекторну та седативну дію капсул «Глюцинковіт».

3.2. Вплив «Глюцинковіту» на тривожність у тесті «Світло-темна камера»

Вплив досліджуваного засобу на тривожну поведінку мишей вивчали в тесті «Світло-темна камера». Результати експерименту наведено в таблиці 3.2.

Статистично значущою ($p<0,05$) виявилась міжгрупова різниця латентного часу входження тварини до темної камери на перший день перед навчанням, що є маркером тривожності.

Таким чином, «Глюцинковіт» чинить анксиолітичний вплив, що підтверджується збільшенням латентного часу входження в темний відсік пристрою в 4,7 разу ($p<0,05$).

Таблиця 3.2

Вплив «Глюцинковіту» на рівень тривожності та формування УРПУ у мишей в тесті «Світло-темна камера» ($M \pm m$, Me [Q25; Q75])

Група, кількість тварин	Латентний період входження до темної камери, с		Кількість мишей, що досягли критерію навченості	
	вихідний	через 24 год	абсолютна	%
Контроль, n=8	24,88±9,62 12 [6,75; 35]	173,5±6,22 180 [179,5; 180]	6	75
Глюцинковіт, n=8	117,25±27,5 * 161,5 [46,5; 178,0] *	180±0 180 [180; 180]	8	100 [#]

Примітка. * — статистично значущі відмінності з показниками групи контролю за критерієм Манна-Вітні ($p < 0,05$); [#] — за кутовим перетворенням Фішера ($p < 0,05$).

3.3. Дослідження впливу «Глюцинковіту» на формування пам'ятного сліду в тесті умовної реакції пасивного уникання

Результати тесту УРПУ наведено в таблиці 3.2.

Дослідження показало достовірне збільшення кількості мишей групи «Глюцинковіту», що за перевірки формування УРПУ через 24 год досягли критерію навченості — протягом 3 хв не увійшли в затемнений відсік пристрою, де напередодні зазнали електроподразнення: 100 % проти 75 % у контролі, $p < 0,05$ (табл. 3.2).

Це означає, що всі миші, яким вводили вміст капсул «Глюцинковіт», зберегли пам'ятний слід про небезпеку темного відсіку. Такі результати вказують на позитивний мнемотропний (ноотропний) вплив «Глюцинковіту» на інтактних тварин (без моделі амнезії).

3.4. Вплив «Глюцинковіту» на депресивну поведінку в тесті підвішування мишей за хвіст

Для дослідження депресивної поведінки мишей використовували іммобілізаційний тест підвішування за хвіст.

Результати експерименту, що їх наведено в таблиці 3.3, не показали статистично значущих змін латентного періоду першого нерухомого зависання, кількості та тривалості епізодів іммобільності.

Ці результати свідчать як про відсутність антидепресивного впливу капсул «Глюцинковіт», так і про відсутність побічної депресогенної дії досліджуваного засобу.

Таблиця 3.3

Вплив «Глюцинковіту» на депресивну поведінку в тесті підвішування мишей за хвіст ($M \pm m$, Me [Q25; Q75])

Група, кількість тварин	Латентний період, с	Тривалість нерухомого зависання, с	Кількість актив іммобілізації	Середня тривалість одного епізоду іммобілізації, с
Контроль n = 6	237,50±21,76	122,5±21,76	8,17±0,70	15,7±3,37
	245,0 [224,75; 278,0]	115,0 [82,0; 135,22]	8,0 [7,25; 8,75]	14,13 [10,05; 16,79]
Глюцинковіт n = 13	203,08±27,33	156,92±27,33	8,08±1,25	43,00±26,61
	211,0 [143,0; 271,0]	149,0 [89,0; 217,0]	7,0 [6,0; 10,0]	11,44 [8,83; 29,29]

3.5. Дослідження впливу «Глюцинковіту» на координацію рухів у ротарод-тесті

Результати дослідження «Глюцинковіту» в ротарод-тесті наведено в таблиці 3.4.

Вплив «Глюцинковіту» на координацію рухів та м'язовий тонус мишей в ротарод-тесті ($M \pm m$, Me [Q25; Q75], %)

Група, кількість тварин	Час падіння, с	Кількість мишей, що впали зі стрижня (абсолютна/%)			
		до 30 с	до 60 с	до 4 хв	понад 5 хв
Контроль, n=9	75,22±34,4	5/55,55	2/22,22	1/11,11	1/11,11
	26 [23; 33]	$\varphi=1,682$; $p > 0,05$	$\varphi=0,928$; $p > 0,05$	$\varphi=0,680$; $p > 0,05$	$\varphi=0,680$; $p > 0,05$
Глюцинковіт, n=7	139±49,95	2/28,58%	2/28,58%	1/14,29%	2/28,58%
	54 [33; 266]	$\varphi=1,128$; $p > 0,05$	$\varphi=1,128$; $p > 0,05$	$\varphi=0,775$; $p > 0,05$	$\varphi=1,128$; $p > 0,05$

Статистично значущих відмінностей між кількістю мишей, що впали зі стрижня за певні часові проміжки, у групах порівняння не виявлено. Навпаки, у групи «Глюцинковіту» тенденційно збільшився час падіння тварин з обертового стрижня в середньому в 1,8 разу.

Отже, порушень м'язового тону та координації рухів у ротарод-тесті «Глюцинковіт» не спричинив, що свідчить про відсутність такого побічного ефекту, як дискоординація рухів.

3.6. Дослідження анальгетичних властивостей «Глюцинковіту» в тесті «Гаряча пластина»

Результати досліджень можливих анальгетичних (антиноцицептивних) властивостей капсул «Глюцинковіт» у тесті «Гаряча пластина» наведено в таблиці 3.5.

Досліджуваний засіб статистично значуще (в 1,6 разу, $p < 0,05$ щодо контролю) збільшив латентний період облизування задньої лапи — типової ноцицептивної реакції у тесті «Гаряча пластина». Це свідчить про досить виразний знеболювальний ефект капсул «Глюцинковіт».

**Антиноцицептивна активність «Глюцинковіту» в тесті
«Гаряча пластина» у мишей ($M \pm m$, Me [Q25; Q75])**

Група, кількість тварин	Латентний період облизування задньої лапи, с	
Контроль, n=9	$M \pm m$	11,71 $\pm$ 1,57
	Me [Q25; Q75]	10,5 [8,7; 14,3]
Глюцинковіт, n=9	$M \pm m$	19,13 $\pm$ 2,79
	Me [Q25; Q75]	19 [16,6; 19,9] *

*Примітка. * — статистично значущі відмінності з показником групи контролю за критерієм Манна-Вітні ($p < 0,05$).*

Висновки до розділу 3

Досліджено вплив капсул «Глюцинковіт» у дозуванні 50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом на низку показників функціонування ЦНС у мишей у порівнянні з групою інтактного контролю. Виявлений сприятливий профіль центральних нейротропних ефектів. У тесті «Відкрите поле» зареєстровано стресопротекторні та седативні властивості препарату, що підтверджується зниженням локомоторної та орієнтовно-дослідницької активностей, проявів емоційних реакцій. Експеримент на моделі «Світло-темна камера» продемонстрував анксиолітичний ефект капсул за критерієм збільшення латентного часу входження тварин у затемнений відсік. У тесті УРПУ на інтактних мишах (без амнезуючих впливів) доведено, що «Глюцинковіт» має ноотропні властивості, про що свідчить досягнення критерію навченості у 100 % тварин через 24 години після формування УРПУ. У тесті «Гаряча пластина» виявлено центральний знеболювальний ефект «Глюцинковіту», що підтверджено достовірним збільшенням латентного періоду облизування задньої лапи. Окрім того, згідно з результатами ротарод-тесту та моделі підвішування мишей за хвіст, у капсул «Глюцинковіт» відсутні такі побічні ефекти, як дискоординація рухів та депресогенна дія.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано результати дослідів на інтактних мишах, яким вводили вміст капсул «Глюцинковіт» (50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом) в об'ємі 0,1 мл на 10 г. Обрано експериментальні моделі, що дозволили різнобічно оцінити вплив досліджуваного засобу на ЦНС. Встановлено, що капсули «Глюцинковіт» мають сприятливий профіль центральної нейротропної дії. Виявлено стресопротекторну, седативну, анксіолітичну, ноотропну та анагетичну активність засобу. Окрім того, виявлена відсутність депресогенної дії, а також порушення координації рухів та м'язового тону. Це свідчить відсутність зазначених небажаних побічних ефектів, що нерідко притаманні лікарським засобам з подібними фармакологічними властивостями.

Зазначена фармакологічна активність «Глюцинковіту», очевидно, ґрунтується на синергічній взаємодії його складових: глюкозаміну гідрохлориду, цинку піколілату, рибофлавіну, рутину та аскорбінової кислоти. Властивості окремих компонентів докладніше були описані в попередніх розділах. Кожен компонент має індивідуальну сукупність фармакологічних ефектів, що стосуються різних систем організму. Водночас всі вони здатні виявляти суміжні центральні нейротропні властивості, підсилюючи ефекти один одного.

Анагетичний ефект «Глюцинковіту» досліджували в тесті «Гаряча пластина», що використовується для оцінки, головним чином, центрального знеболювального ефекту за соматичного болю. Аналіз результатів показав статично значуще збільшення латентного часу ноцицептивної реакції облизування задньої лапи в 1,6 разу під впливом «Глюцинковіту» порівняно з контролем. Це вказує на антиноцицептивний ефект досліджуваного засобу. З огляду на відомі властивості його складових, можна припустити, що ця дія «Глюцинковітку» обумовлена протизапальними та антиоксидантними

властивостями його компонентів. Насамперед антиноцицептивна активність притаманна глюкозаміну гідрохлориду та рутину.

Імовірний механізм дії пов'язаний зі здатністю глюкозаміну знижувати експресію мРНК індукованої синтази оксиду азоту та фактора некрозу пухлини- α , що своєю чергою зменшує збудливість первинних аферентних нейронів та активацію мікроглій, інгібуванням надходження Ca^{2+} і зовнішніх каналів K^+ [77, 78]. Разом з тим, глюкозамін пригнічує інтерлейкін- 1β , що в свою чергу сприяє зниженню рівня простагландинів E_2 і субстанції P, а також інгібує модуляцію збудливості нейронів через транзиторний рецепторний потенціал ванілоїду-1, рецептори ГАМК, натрієві канали та NMDA-рецептори [98].

Одними з широко використовуваних засобів для лікування ноцицептивного болю, гострого або хронічного, є опіоїдні анальгетики. Проте за тривалого прийому препарати цієї групи викликають низку побічних ефектів. Одним з них, що виникає найчастіше, є толерантність, що супроводжується зниженням ефекту за тривалого прийому постійної дози. Ще одну серйозну проблему становить таке явище, як синдром скасування після різкого припинення прийому опіоїдів. Проте глюкозамін може бути перспективним для комбінації з опіоїдами для збереження їхнього знеболюючого ефекту, але в менших дозуваннях. Припускається, що антиоксидантна властивість, здатність поглинати вільні радикали та протизапальна дія в ЦНС можуть зумовлювати сприятливий вплив глюкозаміну як на толерантність, так і на залежність від тривалого прийому опіоїдів [77].

Ще одним компонентом, що виявляє анальгетичну активність, є рутин. Його дія скерована на декілька ланок болю. Імовірно, що механізм антиноцицептивної дії рутину частково опосередковується опіоїдергічним шляхом, включно з центральною модуляцією низхідного ланцюга вентролатеральної періакведуктальної сірої зони [99]. Рутин блокує активацію протеїнказ, що активуються міогеном, і пригнічує стимуляцію

медіаторів болю та запалення у гангліях дорсального корінця. Разом з тим припускається, що рутин здатен інгібувати експресію проноцицептивних генів, таких як хемокінновий рецептор-1 (CX3X), C-C хемокінновий рецептор 2 типу та матриксна металопротеїдаза-9 у гангліях дорсального корінця [100].

Окрім того, знеболювальний ефект рутину опосередковується через NO/цГМФ/ K_{ATP} канал. Власне антиноцицептивний механізм полягає в синтезі оксиду азоту, який сприяє відкриттю АТФ-чутливих калієвих каналів через L-аргінін/NO/цГМФ шлях, що призводить до вивільнення іонів калію [101].

Таким чином, можна підсумувати, що «Глюцинковіт» чинить центральний знеболювальний ефект за рахунок антиноцицептивних властивостей глюкозаміну гідрохлориду та рутину. Це дає підставу припустити, що «Глюцинковіт» може бути ефективним препаратом для фармакологічної корекції ноцицептивного виду болю, що є одним з найпоширеніших та трапляється за таких патологій, як ревматоїдний артрит та артрози, неспецифічний біль у спині, біль за інфаркту міокарда, перитоніту, ниркової кольки тощо [22]. За рахунок протизапальної та хондропротекторної дії «Глюцинковіт» показаний за запальних захворювань суглобів, холодкових травм, а також під час послабленої опірності організму в ускладнених умовах [5]. Досліджена анальгетична дія є ефективними додатком до властивостей препарату, що вдало доповнює спектр його дії при лікуванні ревматизмів, артритів або інших запальних та холодкових уражень.

«Глюцинковіт» продемонстрував потужну анксиолітичну активність. Протитривожну дію вивчали на моделі «Світло-темна камера». Виявлено збільшення латентного часу входження в темний відсік пристрою в 4,7 разу в мишей, яким вводили «Глюцинковіт». Цю дію можна пояснити, зокрема, властивостями сполук цинку та рутину, що входять до складу капсул. Дія цинку, насамперед, зумовлена його взаємодією з ГАМК-рецепторами типу A і рецепторами глутамату. В свою чергу, він інгібує NMDA-рецептори і ГАМК-залежний Cl-канал [93]. Окрім того, за рахунок впливу рутину

можливий ще один механізм анксиолітичної дії «Глюцинковіту». Він пов'язаний із взаємодією рутину з ГАМК-ергічною трансмісією в базолатеральній мигдалині головного мозку [83].

Механізми впливу окремих компонентів досліджуваного препарату на тривожну поведінку досі, безумовно, потребують поглибленого вивчення. Анксиолітична дія «Глюцинковіту» окреслює напрям подальших експериментальних досліджень.

Дослідження впливу «Глюцинковіту» на депресивну поведінку препарату проводили в тесті підвішування мишей за хвіст. Результати тесту не показали статистичної значущих змін порівняно з контролем, ані анти-, ані продепресивних. Останнє свідчить, що капсули «Глюцинковіт» не викликають депресивних порушень як побічної дії.

Останнім часом тенденція до поширення тривожно-депресивних розладів невтішно зростає як у світі, так і в Україні. Існує потреба в пошуку нових векторів фармакологічної корекції розладів психічного здоров'я, що будуть доречними для різних ступенів порушень. На сьогодні більшість препаратів, що представлені на фармацевтичному ринку України та найчастіше застосовуються в клінічній практиці, складають трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, селективні оборотні інгібітори моноаміноксидази А та специфічні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну. Однак, раннє застосування цих препаратів може не забезпечити очікуваного ефекту для пацієнта через побічну дію або відсутність їх швидкої ефективності. Вони можуть викликати серцево-судинну токсичність, гіпотензію, статеву дисфункцію та збільшення маси тіла [81]. Окрім того, нерідко лікування тривожних розладів може супроводжуватись синдромом скасування, млявістю, пригніченням когнітивних функцій та сонливістю. Розвитку вторинних депресій можуть передувати тривожні стани [10]. Важливо зазначити, що використання згаданих груп препаратів доречне при вже ускладнених варіантах тривожно-депресивних розладів та лише з метою

короткотривалої терапії. Довготривале застосування низки синтетичних антидепресантів може порушувати функцію комплексу рецепторів NMDA у ЦНС [92]. Це зумовлює потребу в нових засобах для застосування на початкових стадіях патологій та з можливістю більш тривалого лікування. Результатів дослідження свідчать, що капсули «Глюцинковіт» можуть бути перспективним кандидатом як альтернативний варіант корекції тривожних розладів та запобігання подальшого розвитку депресивних станів.

Відсутність депресогенної дії у «Глюцинковіту», можливо, пов'язана з антидепресивними властивостями сполук цинку, рутину та аскорбінової кислоти. Механізм їхньої дії має кілька напрямів. Можна припустити, що загалом цей ефект опосередковується в кортикальній та гіпокампальній областях мозку та супроводжується підвищенням рівня серотоніну, норадреналіну та дофаміну [81]. До механізму антидепресивної дії також можуть долучатися глутаматні NMDA-рецептори. Цинк є потужним інгібітором цих рецепторів, що спричиняє ефект, подібний до дії антидепресантів. Також повідомлялось про антидепресивну активність аскорбінової кислоти, яка, принаймні частково, може бути опосередкована модуляцією глутаматергічної системи, проте потребує подальшого вивчення [102].

Окрім відсутності побічної депресогенної дії, дослідження «Глюцинковіту» також показали, що він не має негативного впливу на м'язовий тонус та координацію рухів. Виявилось, що у мишей, яким вводили «Глюцинковіт», у ротарод-тесті були вищі показники часу падіння зі стрижня. Відсутність цієї побічної дії є ще однією позитивною рисою, проте механізм такого ефекту до кінця не визначений. Можна припустити, що в ньому беруть участь властивості рибофлавіну, позаяк повідомлялося про його здатність підвищувати м'язовий тонус [103], та причетність рутину до поліпшення координації руху [104].

Дослідження «Глюцинковіту» у тесті «Відкрите поле» показало статистично значуще зниження локомоторної активності (у 1,9 разу),

емоційних реакцій (у 4,04 разу) та орієнтовно-дослідницької активності (у 2,23 разу). Це вказує, що досліджуваний засіб має стресопротекторний та седативний ефект. Така дія може бути пов'язана з антиоксидантними властивостями компонентів, що різною мірою притаманна кожному з них. Загалом їхня активність ґрунтується на регуляції системи окислювального захисту, підвищенні експресії антиоксидантних ферментів та зниженні активних форм кисню.

На другий експериментальний день після електробольового подразнення в затемненому відсіку світло-темної камери вивчали вплив «Глюцинковіту» на формування УРПУ в мишей. Аналіз результатів показав, що поліпшення формування пам'ятного сліду спостерігалось у 100 % тварин досліджуваної групи. Ноотропні властивості є характерними для всіх компонентів «Глюцинковіту». Таким чином, синергічна комбінація цих складових може визначати його ноотропну дію. За рахунок антиоксидантних властивостей, вони діють на сигнальні шляхи ядерного фактора-kB, протеїнкінази A і B, а також мітоген-активованої протеїнкінази p38. Зокрема глюкозамін, підвищуючи рівень мРНК, стимулює секрецію фактора росту фібробластів-21, тим самим покращуючи пам'ять та функції навчання. Він також індукує експресію нейтрофічного фактора мозку та активацію сигнального шляху цАМФ/протеїнкіназа A в тканинах мозку, що сприяє розвитку когнітивних функцій [75].

Отже, підсумовуючи, варто зазначити, що результати досліджень показали вперше виявлені нейротропні властивості капсул «Глюцинковіт», зокрема стресопротекторну, протитривожну, ноотропну та центральну знеболювальну дію. Вони вдало доповнюють відому фармакодинаміку препарату та можуть мати сприятливий ефект під час фармакотерапії. Аналгетична дія є доречним доповненням до протизапального ефекту під час лікування запальних захворювань суглобів та різних уражень холодового генезу. Це стосується також впливу «Глюцинковіту» на поліпшення пам'яті та, не виключено, інших когнітивних функцій, і може бути корисним для

підвищення працездатності у людей, чия професія пов'язана з ускладненими умовами праці (військовослужбовці, рятувальники, спортсмени тощо).

Таким чином, результати дослідження експериментально обґрунтовують перспективність капсул «Глюцинковіт» для подальшого вивчення та застосування як засобу з анксиолітичною, стреспротекторною, ноотропною, знеболювальною дією. Очевидно, цей засіб може стати в пригоді для довготривалої терапії на початкових стадіях розладів ЦНС, або як допоміжний препарат в ускладнених ситуаціях, у комбінації з препаратами подібної дії для зменшення їх побічних ефектів, зокрема за рахунок зниження дози останніх. Доцільно провести відповідні дослідження.

Перспективними напрямками подальшого вивчення «Глюцинковіту» є детальніше з'ясування механізмів дії виявлених нейротропних ефектів, визначення ролі окремих компонентів засобу та їх синергічного впливу на ЦНС.

Висновки до розділу 4

Проведено аналіз отриманих результатів досліджень та висвітлені проблеми, що зумовлюють пошук нових векторів у лікуванні поширених патологій ЦНС та соматичного болю. Описані припущення щодо імовірних механізмів дії для експериментально визначених нейротропних ефектів капсул «Глюцинковіт», що ґрунтуються на відомих властивостях компонентів препарату. Наведено обґрунтування доцільності застосування досліджуваного засобу для фармакологічної корекції розладів ЦНС. Вказано перспективні напрями подальших поглиблених досліджень з метою визначення тонких механізмів впливу «Глюцинковіту» та його окремих складових на моделях патології ЦНС.

ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі описано експериментальні дослідження центральних нейротропних ефектів капсул «Глюцинковіт».

1. На основі аналізу огляду літератури визначено негативну тенденцію поширення тривожних, депресивних та когнітивних розладів у населення. Розглянуто різновиди болю та підходи до його фармакологічної корекції. Описано засоби фармакологічної корекції порушень ЦНС, наявні на фармацевтичному ринку України. Проте, існує потреба в пошуку нових альтернативних підходів.

2. Наведено фармакологічну характеристику капсул «Глюцинковіт». Проаналізовано їх склад, фармакологічні властивості, показання та особливості застосування. Розглянуто відомий вплив кожного компонента капсул на системи організму, а також їх нейротропну активність.

3. Визначено об'єкти дослідження, дозування та спосіб введення досліджуваного препарату. Обрано методи дослідження, що дозволяють оцінити центральні нейротропні та анагетичні властивості «Глюцинковіту».

4. У тесті «Відкрите поле» капсули «Глюцинковіт» статистично значуще знижують локомоторну та орієнтовно-дослідницьку активність, емоційні реакції тварин, що доводить стресопротекторні та седативні властивості досліджуваного засобу.

5. У тесті «Світло-темна камера» виявлено анксіолітичну активність «Глюцинковіту» (збільшення латентного час входження в темну камеру в 4,7 разу порівняно з контролем).

6. У тесті УРПУ виявлено позитивну мнемоторну (ноотропну) дію «Глюцинковіту» у мишей, 100 % яких на другий день тесту досягли критерію навченості.

7. На моделі депресивної поведінки (тест підвішування мишей за хвіст) не виявлено ані антидепресивної, ані депресогенної дії

«Глюцинковіту». У ротарод-тесті показано, що він не погіршує координацію рухів.

8. Показано, що капсули «Глюцинковіт» чинять центральну знеболювальну дію на моделі соматичного болю в тесті «Гаряча пластина».

9. Згідно з результатами експериментальних досліджень, «Глюцинковіт» є перспективним засобом для фармакологічної корекції функціональних порушень ЦНС та соматичного болю, що потребує подальшого вивчення. Сформовані можливі вектори наступних досліджень капсул «Глюцинковіт».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization Mental Disorders. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (Date of access: 02.02.2025).
2. Вплив війни на психічне здоров'я – колосальний – Віктор Ляшко / Міністерство охорони здоров'я України. URL: <https://moz.gov.ua/uk/vpliv-vijni-na-psihichne-zdorov%E2%80%99ja---kolosalnij---viktor-ljashko> (дата звернення: 02.02.2025).
3. Шевчук Д. В. Вплив війни на психічне здоров'я населення України. *Неврологія, психіатрія, психотерапія*. 2022. № 4. С. 22.
4. Alzheimer's Society. Mild cognitive impairment (MCI). URL: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/types-dementia/mild-cognitive-impairment-mci> (Date of access: 03.02.2025).
5. Глюцинковіт Leda капсули № 60. URL: <https://leda.kharkov.ua/ua/profilaktika-i-lechenie-prostudnyih-zabolevaniy-6773/glyutsivit-kaps-%E2%84%9660-10011#tab-description> (дата звернення: 10.03.2025).
6. Mental health: strengthening our response. URL: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/mental-health-strengthening-our-response> (Date of access: 03.02.2025).
7. World Health Organization Anxiety disorders. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders> (Date of access: 02.02.2025).
8. World Health Organization Depressive disorder (depression). URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (Date of access: 02.02.2025).
9. Sartorius N., Ustün T. B., Lecrubier Y., Wittchen H. U. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996. Vol. (30). P. 38–43.
10. Wittchen H. U., Kessler R. C., Pfister H., Lieb M. Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000. Vol. (406). P. 14–23.

11. Zwanzger P. Pharmacotherapy of anxiety disorders. *Fortschr Neurol Psy-chiatr.* 2016. Vol. 84. P. 306-14. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.595584.
12. Бурчинський С. Г. Тривога та когнітивні порушення: можливості й критерії вибору фармакотерапії. *Здоров'я України.* 2020. № 17. С. 3–7.
13. What Is Mild Cognitive Impairment? National Institute on Aging. URL: <https://www.nia.nih.gov/health/memory-loss-and-forgetfulness/what-mild-cognitive-impairment> (Date of access: 3.02.2025).
14. Хиць А. Р. Когнітивні порушення: рання діагностика та особливості лікування. *Український медичний часопис.* 2021. № 6 (146). DOI: 10.32471/umj.1680-3051.146.223223.
15. Настанова 00752. Скарги на порушення пам'яті, легкі когнітивні розлади та деменція. 2018 / Міністерство охорони здоров'я України. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3539> (дата затвердження: 03.02.2025).
16. Національна служба здоров'я України. Вчасне лікування деменції уповільнює її розвиток: де безоплатно отримати лікі. URL: <https://phc.org.ua/news/vchasne-likuvannya-demencii-upovilnyue-ii-rozvitok-de-bezoplatno-otrimati-liky> (дата звернення: 03.02.2025).
17. Пархоменко Т. І. Фармакотерапія синдрому тривоги при психосоматичній патології: критерії вибору лікарського засобу. *Сімейна медицина.* 2022. № 3 (93). С. 60–64.
18. International Association for the study of Pain. Acute Pain. URL: <https://www.iasp-pain.org/resources/topics/acute-pain/> (Date of access: 19.02.2025)
19. Qingbiao Song, Sihan E, Zhiyu Zhang, Yingxia Liang. Neuroplasticity in the transition from acute to chronic pain. *Neurotherapeutics.* 2024. Vol. 21(6). P. e00464. DOI: 10.1016/j.neurot.2024.e00464
20. Linton S. J., Nicholas M. K. Understanding the individual's transition from acute to chronic disabling pain: Opportunities for improved care. *Curr Opin Psychol.* 2025. Vol. 4. P. 62:101989. DOI: 10.1016/j.copsyc.2025.101989.

21. Bell A. The neurobiology of acute pain. *Vet J.* 2018. Vol. 237. P. 55-62. DOI: 10.1016/j.tvjl.2018.05.004.
22. Свістільнік Р. В. Сучасні концепції виникнення болю та можливості його подолання в загальній лікарській практиці. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2020. Т. 16, № 7. С.61-69. DOI: 10.22141/2224-0713.16.7.2020.218249
23. Fornasari D., Allegri M., Gerboni S., Fanelli G. A "novel" association to treat pain: tramadol/dexketoprofen. The first drug of a "new pharmacological class". *Acta Biomed.* 2017. Vol. 88(1). P. 17-24. DOI: 10.23750/abm.v88i1.6361.
24. Yam M. F., Loh Y. C., Tan C. S., Adam S. K., Manan N. A., Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International Journal of Molecular Sciences.* 2018. 19(8). P. 2164. DOI:10.3390/ijms19082164
25. Волощук Н. І., Денисюк О. М., Пашинська О. С., Волощук С. Я. Сучасні уявлення про формування больового синдрому та підходи до його ефективної фармакологічної корекції. Частина 1. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2023. Т. 17, № 2. С. 79-89. DOI:10.33250/17.02.079.
26. Nishikawa N., Nomoto M. Management of neuropathic pain. *J Gen Fam Med.* 2017. Vol. 18(2). P. 56-60. DOI: 10.1002/jgf2.5
27. Finnerup N. B., Kuner R., Jensen T. S. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev.* 2021. Vol. 101(1). P. 259-301. DOI: 10.1152/physrev.00045.2019
28. Tremblay-Servier M. Metabolism. Towards a new therapeutics for pain: pathogenesis and clinical aspects. *Foreword. Metabolism.* 2010. Vol.59, Suppl 1, S1. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.07.020
29. Johnston K. J. A., Signer R., Huckins LM. Chronic Overlapping Pain Conditions and Nociceptive Pain. *medRxiv [Preprint].* 2024. Vol. 2023.06.27.23291959. DOI: 10.1101/2023.06.27.23291959.
30. Dalirfardouei R., Karimi G., Jamialahmadi K. Molecular mechanisms and biomedical applications of glucosamine as a potential multifunctional therapeutic agent. *Life Sci.* 2016. Vol. 152. P. 21-9. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.03.028

31. Fox B. A., Stephens M. M. Glucosamine hydrochloride for the treatment of osteoarthritis symptoms. *Clin Interv Aging*. 2007. Vol. 2(4). P. 599-604. DOI: 10.2147/cia.s1632
32. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes / R. Largo et al. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003. Vol. 11(4). P. 290-8. DOI: 10.1016/s1063-4584(03)00028-1
33. Association between use of specialty dietary supplements and C-reactive protein concentrations / E. D. Kantor et al. *Am J Epidemiol*. 2012. Vol. 176(11). P. 1002-13. DOI: 10.1093/aje/kws186
34. Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1 β / J. N. Gouze et al. *Arthritis Res Ther*. 2006. Vol. 8(6). P. R173. DOI: 10.1186/ar2082.
35. Antioxidant activity of glucosamine and its effects on ROS production, Nrf2, and O-GlcNAc expression in HMEC-1 cells / B. Fernández-Rojas et al. *Current Research in Toxicology*. 2023. Vol. 5(2). P. 100128. DOI: 10.1016/j.crtox.2023.100128
36. The antioxidant activity of glucosamine hydrochloride in vitro / Rong Xing et al. *Bioorg Med Chem*. 2006. Vol. 14(6). P. 1706-9. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.10.018
37. Kaida K., Yamashita H., Toda K., Hayashi Y. Effects of glucosamine on tooth pulpal nociceptive responses in the rat. *Journal of Dental Sciences*. 2013. Vol. 8. P. 68–73. DOI: 10.1016/j.jds.2012.09.022
38. Бондарев Є. В. Експериментальне обґрунтування оптимізації профілактики та лікування холодової травми засобами метаболіотропної та протизапальної дії : автореф. ... д-ра фарм. наук: 14.03.05. Харків, 2020. 44 с.
39. Glucosamine facilitates cardiac ischemic recovery via recruiting Ly6C^{low} monocytes in a STAT1 and O-GlcNAcylation-dependent fashion / W. Zhou et al. *Clin Transl Med*. 2022. Vol. 12(3). P. e762. DOI: 10.1002/ctm2.762
40. Wysoczynski M., Stephan J., Uchida S. Glucosamine regulates macrophage function in heart failure. *Clin Transl Med*. 2022. Vol. 12(4). P. e819. DOI: 10.1002/ctm2.819

41. Dalirfardouei R., Karimi G., Jamialahmadi K. Molecular mechanisms and biomedical applications of glucosamine as a potential multifunctional therapeutic agent. *Life Sci.* 2016. Vol. 152. P. 21-9. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.03.028
42. Застосування глюкозаміну гідрохлориду як антиамнестичного та антигіпоксичного засобу : пат. 61166 Україна. № и 2010 15463 ; заявл. 21.12.2010 ; опубл. 11.07.2011; Бюл. №13. 4 с.
43. Effectiveness and Safety of Glucosamine in Osteoarthritis: A Systematic Review / N. X. Vo et al. *Pharmacy (Basel)*. 2023. Vol. 11(4). P. 117. DOI: 10.3390/pharmacy11040117
44. The Role of Oxidative Stress in Hypertension: The Insight into Antihypertensive Properties of Vitamins A, C and E / E. Młynarska et al. *Antioxidants (Basel)*. 2024. Vol. 13(7). P. 848. DOI: 10.3390/antiox13070848
45. Mititelu-Tartau L., Bogdan M., Ciocoiu M. Editorial: Vitamin C from bench to bedside. *Front Nutr.* 2024. Vol. 11. P. 1406342. DOI: 10.3389/fnut.2024.1406342.
46. Moore A., Khanna D. The Role of Vitamin C in Human Immunity and Its Treatment Potential Against COVID-19: A Review Article. *Cureus*. 2023. Vol. 15(1). P. e33740. DOI: 10.7759/cureus.33740
47. Vitamin C Status and Cognitive Function: A Systematic Review / N.Travica et al. *Nutrients*. 2017. Vol. 9(9). P. 960. DOI: 10.3390/nu9090960.
48. Bozonet S. M., Carr A. C., Pullar J. M., Vissers M. C. Enhanced human neutrophil vitamin C status, chemotaxis and oxidant generation following dietary supplementation with vitamin C-rich SunGold kiwifruit. *Nutrients*. 2015. Vol. 7. P. 2574–2588. DOI: 10.3390/nu7042574
49. Mousavi S., Bereswill S., Heimesaat M. M. Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2019. Vol. 9. P. 73–79. DOI: 10.1556/1886.2019.00016
50. Overview of oxidative stress and the role of micronutrients in critical illness / E. Dresen et al. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2023. Vol. 47. P. S38–S49. DOI: 10.1002/jpen.2421

51. Ganeshpurkar A., Saluja A. K. The Pharmacological Potential of Rutin. *Saudi Pharm J.* 2017. Vol. 25(2). P. 149-164. DOI: 10.1016/j.jsps.2016.04.025.
52. Rutin as a Potent Antioxidant: Implications for Neurodegenerative Disorders / A. B. Enogieru et al. *Oxid Med Cell Longev.* 2018. Vol. 2018. P. 6241017. DOI: 10.1155/2018/6241017
53. Al-Dhabi N. A., Arasu M. V., Park C. H., Park S. U. An up-to-date review of rutin and its biological and pharmacological activities. *EXCLI J.* 2015. Vol. 14. P. 59-63. DOI: 10.17179/excli2014-663
54. Effects of watercress containing rutin and rutin alone on the proliferation and osteogenic differentiation of human osteoblast-like MG-63 cells / H. Hyun et al. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2014. Vol. 18(4). P. 347–352. DOI: 10.4196/kjpp.2014.18.4.347
55. Kyung T. W., Lee J. E., Shin H. H., Choi H. S. Rutin inhibits osteoclast formation by decreasing reactive oxygen species and TNF-alpha by inhibiting activation of NF-kappaB. *Exp. Mol. Med.* 2008. Vol. 40(1). P. 52–58. DOI: 10.3858/emmm.2008.40.1.52
56. Xanthine oxidase: isolation, assays of activity, and inhibition / D. A. Kostić, et al. *Journal of Chemistry.* 2015. Vol. 2015. P. 8. DOI: 10.1155/2015/294858.294858
57. Chan E., Hegde A., Chen X. Effect of rutin on warfarin anticoagulation and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 2009. Vol. 61(4). P. 451–458. DOI: 10.1211/jpp/61.04.0006
58. Role of rutin on nitric oxide synthesis in human umbilical vein endothelial cells / A. Ugusman et al. *Sci. World J.* 2014. Vol. 2014. P. 169370. DOI: 10.1155/2014/169370
59. Khan R. A., Khan M. R., Sahreen S. CCl4-induced hepatotoxicity: protective effect of rutin on p53, CYP2E1 and the antioxidative status in rat. *BMC Complement. Altern. Med.* 2012. Vol. 12. P. 178. DOI: 10.1186/1472-6882-12-178
60. Rutin inhibits UVB radiation-induced expression of COX-2 and iNOS in hairless mouse skin: p38 MAP kinase and JNK as potential targets / K. S. Choi et al. *Arch Biochem Biophys.* 2014. Vol. 559. P. 38–45. DOI: 10.1016/j.abb.2014.05.016

61. Hydrogels containing rutin intended for cutaneous administration: efficacy in wound healing in rats / J. S. Almeida et al. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2012. Vol. 38(7). P. 792–799. DOI: 10.3109/03639045.2011.628676
62. Pimentel R. B., da Costa C. A., Albuquerque P. M., Junior S. D. Antimicrobial activity and rutin identification of honey produced by the stingless bee *Melipona compressipes manausensis* and commercial honey. *BMC Complement. Altern. Med.* 2013. Vol. 13. P. 151. DOI: 10.1186/1472-6882-13-151
63. Arima H., Ashida H., Danno G. Rutin-enhanced antibacterial activities of flavonoids against *Bacillus cereus* and *Salmonella enteritidis*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2002. Vol. 66(5). P. 1009–1014. DOI: 10.1271/bbb.66.1009
64. Ashoori M., Saedisomeolia A. Riboflavin (vitamin B2) and oxidative stress: a review. *British Journal of Nutrition.* 2014. Vol. 111(11). P. 1985-1991. DOI: 10.1017/S0007114514000178
65. Olfat N., Ashoori M., Saedisomeolia A. Riboflavin is an antioxidant: a review update. *British Journal of Nutrition.* 2022. Vol. 128(10). P. 1887-1895. DOI: 10.1017/S0007114521005031
66. Plantone D., Pardini M., Rinaldi G. Riboflavin in Neurological Diseases: A Narrative Review. *Clin Drug Investig.* 2021. Vol. 41. P. 513–527. DOI: 10.1007/s40261-021-01038-1
67. Suwannasom N., Kao I., Pruß A., Georgieva R. Riboflavin: The Health Benefits of a Forgotten Natural Vitamin. *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21(3). P. 950. DOI: 10.3390/ijms21030950
68. Huang L., Drake V. J., Ho E. Zinc. *Adv Nutr.* 2015. Vol. 6(2). P. 224-6. DOI: 10.3945/an.114.006874
69. Stiles L. I., Ferrao K., Mehta K. J. Role of zinc in health and disease. *Clin Exp Med.* 2024. Vol. 24(1). P. 38. DOI: 10.1007/s10238-024-01302-6
70. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms / D. D. Marreiro et al. *Antioxidants (Basel).* 2017. Vol. 6(2). P. 24. DOI: 10.3390/antiox6020024

71. Molenda M., Kolmas J. The Role of Zinc in Bone Tissue Health and Regeneration-a Review. *Biol Trace Elem Res.* 2023. Vol. 201(12). P. 5640-5651. DOI: 10.1007/s12011-023-03631-1
72. Read S. A., Obeid S., Ahlenstiel C., Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr.* 2019. Vol. 10(4). P. 696-710. DOI: 10.1093/advances/nmz013
73. Immunopharmacological perspective on zinc in SARS-CoV-2 infection / S. H. Asl et al. *Int Immunopharmacol.* 2021. Vol. 96. P. 107630. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107630
74. Allouche-Fitoussi D., Breitbart H. The Role of Zinc in Male Fertility. *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21(20). P. 7796. DOI: 10.3390/ijms21207796
75. Glucosamine Enhancement of Learning and Memory Functions by Promoting Fibroblast Growth Factor 21 Production / Y. M. Chao et al. *Int J Mol Sci.* 2024. Vol. 25(8). P. 4211. DOI: 10.3390/ijms25084211
76. Glucosamine Enhancement of BDNF Expression and Animal Cognitive Function / L.-Y. Chou et al. *Molecules.* 2020. Vol. 25(16). P. 3667. DOI: 10.3390/molecules25163667
77. Basiri F., Rad A., Mahdian D., Molavi M., Amin B. Effects of glucosamine against morphine-induced antinociceptive tolerance and dependence in mice. *J Biomed Sci.* 2019. Vol. 26(1). P. 21. DOI: 10.1186/s12929-019-0513-1
78. Antinociceptive effect of N-acetyl glucosamine in a rat model of neuropathic pain / E. Mohebbi et al. *Acta Neuropsychiatr.* 2022. Vol. 34(5). P. 260-268. DOI: 10.1017/neu.2022.3
79. Majewska M. D., Bell J. A. Ascorbic acid protects neurons from injury induced by glutamate and NMDA. *Neuroreport.* 1990. Vol. 1(3-4). P. 194-6. DOI: 10.1097/00001756-199011000-00004
80. Parle M., Dhingra D. Ascorbic Acid: a promising memory-enhancer in mice. *J Pharmacol Sci.* 2003. Vol. 93(2). P. 129-35. DOI: 10.1254/jphs.93.129
81. Rutin Improves Anxiety and Reserpine-Induced Depression in Rats / A. I. Foudah et al. *Molecules.* 2022. Vol. 27(21). P. 7313. DOI: 10.3390/molecules27217313

82. Antidepressant-like effect of rutin isolated from the ethanolic extract from *Schinus molle* L. in mice: evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems / D. G. Machado et al. *Eur J Pharmacol.* 2008. Vol. 587(1-3). P. 163-8. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.03.021
83. Hernandez-Leon A., González-Trujano M. E., Fernández-Guasti A. The anxiolytic-like effect of rutin in rats involves GABAA receptors in the basolateral amygdala. *Behav Pharmacol.* 2017. Vol. 28(4). P. 303-312. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000290
84. Rutin prevents cognitive impairments by ameliorating oxidative stress and neuroinflammation in rat model of sporadic dementia of Alzheimer type / H. Javed et al. *Neuroscience.* 2012. Vol. 210. P. 340-52. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.02.046
85. Rylski M., Duriasz-Rowińska H., Rewerski W. The analgesic action of some flavonoids in the hot plate test. *Acta Physiol Pol.* 1979. Vol. 30(3). P. 385-8. DOI: 10.103/00006450-01000-0000
86. Anti-nociceptive effect in mice of thillai flavonoid rutin / G. Selvaraj et al. *Biomed Environ Sci.* 2014. Vol. 27(4). P. 295-9. DOI: 10.3967/bes2014.052
87. Association between vitamin B2 intake and cognitive performance among older adults: a cross-sectional study from NHANES / K. Ji et al. *Sci Rep.* 2024. Vol. 14(1). P. 21930. DOI: 10.1038/s41598-024-72949-0
88. Zhou L. Association of vitamin B2 intake with cognitive performance in older adults: a cross-sectional study. *J Transl Med.* 2023. Vol. 21(1). P. 870. DOI: 10.1186/s12967-023-04749-5.
89. Riboflavin and pyridoxine restore dopamine levels and reduce oxidative stress in brain of rats / A. V. Peraza et al. *BMC Neurosci.* 2018. Vol. 19(1). P. 71. DOI: 10.1186/s12868-018-0474-4
90. The involvement of serotonergic system in the antidepressant effect of zinc in the forced swim test / B. Szewczyk et al. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009. Vol. 33(2). P. 323-9. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.12.011

91. Interaction of zinc with antidepressants in the tail suspension test / M. P. Cunha et al. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008. Vol. 32(8). P. 1913-20. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.09.006
92. Antidepressant-like properties of zinc in rodent forced swim test / B. Krocicka et al. *Brain Res Bull*. 2001. Vol. 55(2). P. 297-300. DOI: 10.1016/s0361-9230(01)00473-7
93. Anxiolytic and antidepressant effect of zinc on rats and its impact on general behavioural parameters / J. Samardzić et al. *Vojnosanit Pregl*. 2013. Vol. 70(4). P. 391-5. DOI: 10.2298/vsp111129036s
94. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / Ed. by F. J. Hock. Berlin : Heidelberg, 2014. 2071 p.
95. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, що пропонуються як транквілізатори та нейролептики / В. М. Коваленко та ін. *Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова*. Київ : Авіцена, 2001. С. 352–361.
96. Havrylov I., Shtrygol' S. Investigation of the effect of a modified fragment of neuropeptide Y on memory phases and extrapolation escape task of animals. *Česká a slovenská farmacie*. 2021. Vol. 70 (3). P. 91-99.
97. Ядловський О. Є., Суворова З. С., Науменко М. В. Особливості застосування методу «Гаряча пластина» у фармакологічних дослідженнях. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 14, № 3. С. 177-184.
98. Olaseinde O. F., Owoyele B. V. Chondroitin and glucosamine sulphate reduced proinflammatory molecules in the DRG and improved axonal function of injured sciatic nerve of rats. *Sci Rep*. 2022. Vol. 12(1). P. 3196. DOI: 10.1038/s41598-022-06554-4
99. Hernandez-Leon A., Fernández-Guasti A., González-Trujano M. E. Rutin antinociception involves opioidergic mechanism and descending modulation of ventrolateral periaqueductal grey matter in rats. *Eur J Pain*. 2016. Vol. 20(2). P. 274-83. DOI: 10.1002/ejp.720

100. Forouzanfar F., Pourbagher-Shahri A. M, Ahmadzadeh A.M. Rutin attenuates complete Freund's adjuvant-induced inflammatory pain in rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2025. Vol. 28(3). P. 332-339. DOI: 10.22038/ijbms.2024.81572.17655
101. Fayazzadeh S., Fakhri S., Abbaszadeh F., Farzaei M. H. Role of l - arginine/nitric oxide/cyclic GMP/K ATP channel signaling pathway and opioid receptors in the antinociceptive effect of rutin in mice. *Behav Pharmacol.* 2024. Vol. 35(7). P. 399-407. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000792
102. . Anxiolytic effects of ascorbic acid and ketamine in mice / D. B. Fraga et al. *J Psychiatr Res.* 2018. Vol. 100. P. 16-23. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.006
103. Developmental evolution in a patient with multiple acyl-coenzymeA dehydrogenase deficiency under pharmacological treatment / M. Rosa et al. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012. Vol. 16(2). P. 203-5. DOI: 10.1016/j.ejpn.2011.07.003
104. Rutin improves functional outcome via reducing the elevated matrix metalloproteinase-9 level in a photothrombotic focal ischemic model of rats / J. W. Jang et al. *J Neurol Sci.* 2014. Vol. 339(1-2). P. 75-80. DOI: 10.1016/j.jns.2014.01.02

ДОДАТКИ

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
ЦЕНТРАЛЬНИХ ЕФЕКТІВ КАПСУЛ «ГЛЮЦИНКОВІТ»**

Адамова Д.О., Гуторка М.О., Кирилов Д.К., Давидов Е.М., Штриголь С.Ю.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. У сучасних умовах зростає поширеність уражень центральної нервової системи (ЦНС). Це зумовлює важливість пошуку нових засобів корекції зазначених порушень. З-поміж них привертають увагу метаболіто-тропні засоби. Одним з них є «Глюцинковіт» у формі капсул виробництва ТОВ «Леда» (м. Харків), що містить Глюкозаміну г/х, кислоту аскорбінову, рутин, рибофлавін та цинку піколінат. Фармакологічні властивості «Глюцинковіту» зумовлені взаємодією цих складових. Він показаний насамперед для запобігання та лікування холодової травми (доведено ефективність засобу як фригопротектора – засобу для підвищення опірності до впливу холоду), збільшення працездатності, особливо в ускладнених умовах функціонування, за запальних захворювань суглобів, профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій, зокрема коронавірусної хвороби [1, 2]. Протизапальні та імунотропні властивості складових «Глюцинковіту» добре відомі та неодноразово підтверджені. Менше відомостей про їх вплив на ЦНС та відповідну фармакодинамічну взаємодію, що важливо як у фундаментальному аспекті, так і з огляду на доцільність позитивного впливу на перебіг стрес-реакції, емоційну сферу, афективні розлади, когнітивні функції, больову чутливість тощо в екстремальних умовах, до яких належить холодова травма. Це дослідження присвячено з'ясуванню зазначених питань.

Мета дослідження. З'ясувати вплив капсул «Глюцинковіт» на функціональний стан ЦНС та больову чутливість в експерименті на мишах.

Матеріали і методи. Досліди виконано на дорослих білих безпородних мишах самців масою близько 40 г. «Глюцинковіт» у дозі 50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом вводили внутрішньошлунково крізь зонд у вигляді водного розчину в об'ємі 0,1 мл/10 г за 30-40 хв до початку тестування. Контрольні тварини отримували еквівалентну кількість води. У перший день досліджень визначали поведінку мишей в умовах стресу в тесті «Відкрите поле». Потім перевіряли координацію рухів (ротарод-тест), рівень тривожності у світло-темній камері, темний відсік якої обладнано електродною підлогою (після входу тварини в цей відсік їй завдавали стандартного електробольного подразнення, що дозволяло наступного дня перевірити пам'ять за формуванням умовного рефлексу пасивного уникання (УРПУ) на підставі зміни латентного періоду входу). Завершувався перший експериментальний день визначенням больової чутливості в тесті «Гаряча пластина». Проміжки між окремими тестами становили не менше 10 хв. На другий день перевіряли формування УРПУ, та визначали вплив «Глюцинковіту» на депресивну поведінку в тесті підвішування мишей за хвіст. Результати піддавали статистичній обробці (критерій Манна-Вітні, кутове перетворення Фішера).

Тема НДР. «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956, 2024–2028 рр.).

Результати. У тесті «Відкрите поле» «Глюцинковіт» статистично значуще знижував локомоторну та орієнтовно-дослідницьку активність, емоційні реакції, що вказує на стреспротекторні, седативні властивості. Суму всіх активностей досліджуваній засіб зменшив удвічі ($p < 0,05$). У тесті «Світло-темна камера» встановлено, що «Глюцинковіт» чинить анксиолітичний вплив, маркером якого є збільшення латентного часу входу в темний відсік пристрою в 4,7 разу ($p < 0,05$). «Глюцинковіт» виявив ноотропні властивості, на які вказувало достовірне збільшення кількості мишей, що за перевірки формування УРПУ досягли критерію навченості – протягом 3 хв не увійшли в затемнений відсік пристрою, де напередодні зазнали електроподразнення (100% проти 75% у контролі, $p < 0,05$). У тесті «Гаряча пластина» виявлено знеболювальний ефект «Глюцинковіту» за достовірним збільшенням в 1,6 разу ($p < 0,05$) латентного періоду облизування задньої лапи. Порушень м'язового тону та координації рухів у ротарод-тесті «Глюцинковіт» не спричинив, навпаки – тенденційно збільшив час падіння тварин з обертового стрижня в середньому в 1,8 разу. На прояви депресивної поведінки в тесті підвішування мишей за хвіст «Глюцинковіт» не вплинув: не виявлено значущих змін латентного періоду першого нерухомого зависання, кількості та тривалості епізодів іммобільності.

Отже, за результатами дослідів на інтактних тваринах «Глюцинковіт» має оригінальний сприятливий профіль центральних нейротропних ефектів: поєднання стреспротекторних, седативних, анксиолітичних, ноотропних та анагетичних властивостей за відсутності таких побічних ефектів як дискоординація рухів та депресогенна дія. Зазначені види фармакологічної активності можуть бути зумовлені синергічним впливом компонентів засобу (зокрема, ноотропні властивості притаманні всім його складовим). Вони вдало доповнюють інші відомі види дії «Глюцинковіту», зокрема фригопротекторну.

Висновки. Оригінальний засіб «Глюцинковіт» в експерименті на інтактних мишах за одно-двократного введення в дозі 50 мг/кг за глюкозаміну гідрохлоридом чинить стреспротекторну, протитривожну, ноотропну, центральну знеболювальну дію. Ці вперше виявлені нейротропні властивості сприятливо доповнюють фармакодинаміку «Глюцинковіту».

Список літератури

1. 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 08.10.2024).
2. 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.



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ

СЕРТИФІКАТ
№ ФЛКФ / 2024 - 001

Цим засвідчується, що
Адамова Д.О.

взяв (ла) участь у семінарі
«Актуальні питання доклінічних досліджень, клінічної фармакології та
клінічної фармації» (у двох частинах) в рамках
**Міжнародної науково-практичної конференції «Експериментальна та
клінічна фармакологія», присвяченій 100-річчю кафедри фармакології НФаУ**
Загальна тривалість 15 годин (0,5 кредиту ECTS)

Набути компетенції:

- Здатність інтегрувати знання та вирішувати складні проблеми медицини, фармації та клінічної фармації в широкому або міждисциплінарному контексті.
- Здатність чітко та однозначно доносити власні знання, висновки та аргументи в галузі фармації та клінічної фармації до спеціалістів та неспеціалістів, зокрема до осіб, які навчаються.

Досягнуті результати навчання:

- Застосування спеціалізованих концептуальних знань у галузі фармації, медицини та суміжних галузях з урахуванням сучасних наукових досягнень.
- Набуття спеціальних знань, умінь і навичок для вирішення професійних проблем і завдань, у тому числі з метою подальшого розвитку знань і процедур у галузі медицини, фармації та клінічної фармації.

В.о. ректора Національного фармацевтичного університету
Проректор з науково-педагогічної роботи
Завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації



Алла КОТВИЦЬКА
Інна ВЛАДИМИРОВА
Сергій ШТРИГОЛЬ

Конференція зареєстрована Українським Інститутом науково-технічної експертизи та інформації (свідоцтво № 611 від 11 грудня 2023 р.).
23-24 жовтня 2024 року