

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Відомо, що поведінка людей і тварин є вкрай чутливою до дії стресу. Стрес-реакція, що виникає у відповідь на нові ситуації та досить сильні подразники довкілля, є необхідною ланкою адаптації до цього середовища (Головенко Н.Я. и соавт., 2011). Проте, надмірна за силою і тривалістю такого роду реакція може міняти своє значення: із загальної ланки адаптації до різних чинників перетворюватись на одну з ланок патогенезу різноманітних захворювань (Котова О.В., 2012; Супрун Э.В. и соавт., 2013; Karim Alkadhi, 2013).

Згідно з даними ВООЗ, кожна четверта людина в світі має певні проблеми з психічним здоров'ям, велика частина яких обумовлена стресами. Так, в США, країні, яка першою усвідомила проблему стресу, 90 % населення знаходиться в стані підвищеного стресового навантаження. З них 60 % відчуває стрес 1-2 рази на тиждень, а 30 % – майже щодня. І як наслідок, економічні витрати від стресу в США перевищують 300 мільярдів доларів щорічно (Мучкаева И., Чапайкина И., 2012).

За даними МОЗ України, до кінця 2015 року психічні розлади вийдуть на друге місце за частотою, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням. Так, загальна кількість мешканців України, які страждають на стресові розлади і потребують спеціалізованої допомоги, складає близько 3,5 млн чоловік. Більшість здорових людей (60,7 % чоловіків та 51,2 % жінок) у різні періоди свого життя переживають психічні травми, які супроводжуються страхом, відчаєм або безпомічністю (Егорова М.В. и соавт., 2011).

Сьогодні, номенклатуру сучасних стреспротекторів складають, перш за все, синтетичні засоби, на фоні застосування яких ймовірно надмірне втручання практично в усі функції та системи організму і, як наслідок, високий ризик виникнення побічних реакцій (Anacker C. et al., 2011). Саме тому, особливий інтерес дослідників привертають лікарські рослини, що містять комплекси біологічно-активних речовин з широким спектром активності та можуть бути джерелом створення ефективних та безпечних препаратів для фармакологічної корекції патологічних станів різного генезу, в тому числі при стресових розладах. Увагу фармакологів та фітохіміків привертає аронія чорноплідна (АЧ), інтерес до якої пов'язаний з її високою та багатовекторною біологічною активністю (Семенів Д.В. та співавт., 2010; Дмитрієвський Д.І. та співавт., 2011; Немятих О.Д. та співавт., 2012).

Відомо, що завдяки своєму складу, препарати на основі АЧ виявляють гіпотензивну, капілярозміцнюючу, антирадіаційну, антиоксидантну, протипухлинну, анаболічну та антимікробну дію. Вагомим є той факт, що препарати на основі АЧ виділяються серед аналогів низькою токсичністю, що є їх безперечною перевагою перед більшістю сучасних синтетичних лікарських засобів, що є вкрай важливим при тривалому їх застосуванні (Юдин В., 2010; Семенів Д.В. та співавт., 2011).

Отже, розробка лікарських засобів (ЛЗ) на основі АЧ є перспективним напрямком створення ефективних та безпечних ліків багатовекторної дії, в тому числі і як потенційних стреспротекторів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках основних напрямків наукових досліджень кафедри клінічної фармакології

та фармакоterapiї ДЗ «Луганський державний медичний університет» (ДЗ «ЛугДМУ) за темою «Клініко-експериментальне обґрунтування застосування препаратів метаболічного типу дії» (№ держреєстрації 01080001960, 2008-2012 рр.) та «Клініко-експериментальне обґрунтування застосування препаратів на основі лікарської рослинної сировини в клініці внутрішніх хвороб» (№ держреєстрації 0113U001512, 2013-2015 рр.), у яких автор є співвиконавцем.

Мета і задачі дослідження. Мета роботи – експериментально обґрунтувати доцільність використання кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної та вивчити основні сторони його фармакодинаміки при гіпокінетичному стресі.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні задачі:

1. Розробити оптимальний режим застосування кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної за умов гіпокінетичного стресу методом двофакторного експерименту.
2. З'ясувати здатність кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної впливати на стан стреслімітуючих органів при формуванні стресового стану гіпокінетичного генезу.
3. Вивчити вплив порошку аронії чорноплідної на орієнтовно-дослідницьку активність тварин при гіпокінетичному стресі в залежності від типу реагування останніх на стрес.
4. Дослідити в порівняльному аспекті вплив кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної на окисно-антиоксидантний гомеостаз у щурів за умов тривалої іммобілізації.
5. Оцінити рівень аденілових нуклеотидів та параметри енергетичного обміну у тварин при курсовому застосуванні аронії чорноплідної на тлі гіпокінетичного стресу.
6. Вивчити стан вуглеводного обміну щурів з гіпокінетичним стресом та при курсовому застосуванні кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної.

Об'єкт дослідження – експериментальна фармакоterapia стресактивного стану, викликаного тривалою іммобілізацією.

Предмет дослідження – стреспротекторна активність кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної при гіпокінетичному стресі.

Методи дослідження. Фармакологічні, біохімічні, психофармакологічні, математичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. В результаті проведених комплексних досліджень в роботі вперше доведено високу стреспротекторну ефективність кріоподрібненого порошку АЧ при ГС. Методом двофакторного експерименту розроблений оптимальний режим дозування потенційного стреспротектора за умов формування стресактивного стану. Вперше вивчено основні механізми стреспротекторної дії потенційного засобу, створеного на основі кріоподрібненого порошку АЧ. Отримано оригінальні дані щодо впливу порошку АЧ, виготовленого в умовах низькотемпературного подрібнення, на окисно-антиоксидантний гомеостаз, енергетичний та вуглеводний обмін тварин при формуванні стресактивного стану гіпокінетичного генезу. Вперше доведено здатність кріопорошку АЧ усунути стрес-залежні зміни в поведінкових реакціях щурів при ГС.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані в роботі дані дозволяють розширити існуючі уявлення про фармакологічні властивості кріопорошку АЧ, а саме як високоефективного стреспротектора. Встановлені в роботі особливості порушень окисно-антиоксидантного гомеостазу, енергетичного та вуглеводного обміну при ГС можуть бути використані критерії оцінки ступеня тяжкості стресу та мішеней для їх корекції при розробці та впровадженні нових стреспротекторів.

Доведені в роботі фармакологічні властивості кріопорошку АЧ можуть бути підставою для розширення показань до застосування ЛЗ, що містять АЧ при патологічних станах, де провідну роль в патогенезі відіграють порушення окисного та енергетичного гомеостазу, оптимізації фармакотерапії стресактивних станів різного генезу, а також для розробки та створення ЛЗ на основі аронії чорноплідної за особливих умов виготовлення, як потенційного стреспротектору.

Запропоновано спосіб фармакологічної корекції стресових станів, який полягає у застосуванні лікарського засобу у формі таблеток на основі кріоподрібненого порошку АЧ (патент України на винахід № 98593 від 25.05.2012 р.).

Матеріали досліджень впроваджено в науково-педагогічний процес на кафедрі клінічної фармакології, клінічної фармації та фармакотерапії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, на кафедрі фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Буковинського державного медичного університету, кафедрі загальної та клінічної фармакології Одеського національного медичного університету, кафедрі фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету, кафедрі клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії та косметології Запорізького державного медичного університету, кафедрі фармакології, клінічної фармакології та фармакоєкономіки ДЗ «Дніпропетровська медична академія».

На основі отриманих даних розроблено склад лікарської форми та планується промислове виробництво таблеток на основі кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної під умовною назвою «Арофіт» у 2015 р. на ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод».

Розроблено методичні рекомендації «Лікарські рослини як джерело створення нових лікарських засобів», рекомендовані ПК «Фармація» МОЗ України (протокол № 76 від 20.06.2012 р.).

Особистий внесок здобувача. Автором разом з науковим керівником визначені мета, завдання, методичні підходи та програма дослідження, самостійно проведено патентно-інформаційний пошук з використанням пошукових серверів Yandex, Rambler, Google, Aport, а також медичної бази даних Medline мережі Internet. Самостійно виконані всі експериментальні дослідження та проведена статистична обробка отриманих даних, які оформлені у вигляді таблиць та рисунків. Аналіз і узагальнення результатів роботи, формування основних положень дисертації та висновків виконані дисертантом за умови консультацій наукового керівника.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались і отримали позитивну оцінку на: науково-практичній конференції «Безпечність ліків і фактори ризику небажаних ефектів фармакотерапії» (Тернопіль, 2010); XIII конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (Львів-

Київ-Чикаго, 2010); VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології, що присвячена 90-річчю професора О.О.Столярчука «Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина» (Вінниця, 2010); міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2011); IX науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього» (Ужгород, 2011); Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2011); IV Національному з'їзді фармакологів України (Київ, 2011); XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Actual problems of fundamental and clinical medicine for young scientists and students» (Луганськ, 2011); IV Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2011» (Санкт-Петербург, 2011); XI з'їзді Всеукраїнського Лікарського Товариства «100 років українському лікарському товариству» (Харків, 2011); XIV конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (Донецьк, 2012); VIII Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Nauka i innowacja – 2012» (Przemysl, 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» (Луганськ, 2012); Національному конгресі «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (Харків, 2013).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 30 наукових робіт: 10 статей, з них 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття у фаховому закордонному виданні (Білорусь), 1 патент України, 1 методичні рекомендації, а також 18 тез доповідей на наукових форумах різного рівня.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 183 сторінках комп'ютерного тексту і складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4-х розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, переліку використаних джерел літератури, який включає 228 вітчизняних і 123 зарубіжних джерел. Робота ілюстрована 23 рисунками та 20 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження виконано в лабораторії фармацевтичного факультету ДЗ «ЛугДМУ». Окремі фрагменти дослідження виконано в лабораторії кафедри медичної хімії ДЗ «ЛугДМУ», сертифікованій Головною організацією метрологічної служби МОЗ України при ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (сертифікат № 212/11 від 30.12.2011 р.). Всі дослідження виконано відповідно до існуючих методичних рекомендацій і правил GLP (Стефанов О.В., 2001).

Дослідження виконано на 428 білих статевозрілих нелінійних щурах-самицях в стадії дієструса (Жуков Д.А., 2007; Федотова Ю.О., 2007) і на 30 щурах самцях масою 160-220 г, які утримувались в стандартних умовах віварію ДЗ «ЛугДМУ».

Експериментальною моделлю ГС служив патологічний процес, що розвивається у тварин при розташуванні їх на 24 години в індивідуальні тісні клітки-пенали (Коваленко Е.А., 1980). Досліди проводили відповідно до вимог міжнародних правил поводження з тваринами (Директива 86/309 Європейської спільноти, 1986 р.; Конвенції з біоетики ради Європи, 1997 р.; Першого національного конгресу з біоетики, 2001 р.). Дотримання зазначених вимог засвідчено висновком Комісії з біоетики ДЗ «ЛугДМУ» (протокол №7 від 04.11.2013 р.).

Тварини були розподілені на чотири групи. Перша група – інтактні щури, друга (контрольна група) – тварини з модельованою формою стресу, які не отримували лікування (внутрішньошлунково вводили еквівалентний об'єм води дистильованої). Третя група – дослідна група, щури, які внутрішньошлунково отримували кріопорошок АЧ. Четверту (референтну групу) склали тварини, яким за аналогічною схемою вводили препарат порівняння фенібут.

Кріоподрібнений порошок АЧ (ТОВ НВП «Кріас-1», м. Харків, Україна, ТУ У 21173222.001-94 від 31.12.2003 р.) та референтний препарат фенібут (ХФЗ «OlainFarm», Латвія) вводили перорально в дозах, відповідно 149 мг/кг та 25 мг/кг у вигляді водної суспензії щоденно протягом 10 діб після формування ГС. Дозовий режим використання фенібуту, як препарату порівняння, визначали з відомостей літератури, який складає 1/30 від LD₅₀ – 25 мг/кг (Робертус А.И., 2010).

Біосубстратами для проведення досліджень, що виконувались, служили цілісна кров, сироватка крові, наднирники, тимус, шлунок, кора головного мозку та печінка щурів. Всі експерименти виконували в динаміці: на 1, 5, 10 та 15 добу після закінчення моделювання патологічного стану.

Для розробки оптимального режиму дозування кріоподрібненого порошку АЧ використовували математичне моделювання залежності параметрів класичних психофармакологічних тестів та рівня SH-груп в сироватці крові від дози та тривалості введення препарату методом двофакторного експерименту за допомогою екстраполяції дослідних даних на поліном 2-го порядку вигляду $a_0 + a_1d_2 + a_2d_2 + a_{11}d_{12} + a_{22}d_{22} + a_{12}d_1d_2$ з подальшим розрахунком його коефіцієнтів за допомогою спеціально розробленої на кафедрі фармакології ДЗ «ЛугДМУ» комп'ютерної програми (Лук'янчук В.Д., 2011).

Оцінку гострої токсичності кріопорошку АЧ проводили за методом Прозоровського В.Б. (2007) та Сидорова К.К. (1977).

Ступінь стреспротекторної дії досліджуваної рослинної сировини оцінювали за впливом останньої на рівень в організмі стрес-гормонів та стану стреслімітуючих органів. Для визначення динаміки змін рівня суми кортикостероїдів у крові дослідних тварин використовували принцип конкурентного імуноферментного аналізу (Дедова И.И., 2010). Враховуючи той факт, що секреція суми кортикостероїдів неоднакова в плінні доби та підкоряється добовому ритму означені вище дослідження проводили суворо об 11⁰⁰.

Стан слизової оболонки шлунка, масовий коефіцієнт тимусу та наднирників визначали в динаміці одразу після формування стресактивного стану та через 1, 2 і 5 годин; на 1 і 5 добу після формування ГС (Стрилец О.П., 2011).

Для оцінки орієнтовно-дослідницької активності тварин на попередньому етапі, за оцінкою поведінкових реакцій у тесті «відкрите поле», тварини були розподілені на стресостійких та стресонестійких, враховуючи той факт, що поведінка щурів в нових умовах середовища є адекватним критерієм оцінки їх індивідуальної стрес-реактивності (Мамьліна Н.В., 2011).

При дослідженні фармакотерапевтичної ефективності кріопорошку АЧ на тлі формування ГС використовували параметри в тесті «відкрите поле» (амбулація, латентний період першого руху з центру майданчика, вертикальна активність (R-rearing), грумінг, вегетативний баланс) (Іванов Д.Г., Подковкин В.Г., 2010; Судаков С.К., 2013), в тесті «примусове плавання до повного виснаження з обтяженням» (час плавання щурів до повного виснаження, час стабільного плавання над поверхнею води) (Корнякова В.В. и соавт., 2012; Мирошников С.В та співавт., 2012), в тесті «підвішування за хвіст» (тривалість іммобілізації тварин) та «темно-світла камера» (кількість виглядань щурів із темної камери в світлу, вертикальна активність) (Хабриев Р.У. и соавт., 2005).

Стан окиснювальної модифікації білків (ОМБ) визначали за рівнем: ранніх маркерів – альдегідфенілгідразонів (АФГ) при $\lambda=270$ нм та пізніх – кетодінітрофенілгідразонів (КФГ) при $\lambda=363$ нм (Дубинина Е.Е. и соавт., 1995). Стан процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом первинних – дієнових кон'югатів (ДК) (Стальная И.Д., 1977) та кінцевих продуктів, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-продукти) та за швидкістю накопичення ТБК-продуктів ($V_{\text{накоп}}$) в біосубстратах організму (Стальная И.Д., Гаршвили Г.Г., 1977).

Стан основних компонентів антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за активністю ключових ферментів ензимної ланки: супероксиддисмутази (СОД) (Костюк В.А. и соавт., 1990) та каталази (Корольок М.А. и соавт., 1988) і за вмістом одного з компонентів неферментативної ланки АОС – вільних SH-груп (Ellman G.L., 1959). Інтегральним показником стану окиснювального гомеостазу організму служив фактор антиоксидантної активності (ФАО) (Купраш Л.П. та співавт., 2000).

Енергетичний гомеостаз в умовах експерименту оцінювали шляхом визначення рівня аденілових нуклеотидів в мозку тварин (АТФ, АДФ і АМФ) методом тонкошарової хроматографії (Захарова Н.Б., Рубин В.И., 1980) та оцінки розрахункових показників енергетичного обміну: енергетичний заряд (ЕЗ), енергетичний потенціал (ЕП), порівняльний коефіцієнт ($K_{\text{пор}}$), індекс фосфорилування (ІФ), термодинамічний контроль дихання (ТКД) та сума нуклеотидів (Стайер Л., 1983).

Стан окремих компонентів вуглеводного обміну в організмі щурів при ГС та при застосуванні кріопорошку АЧ оцінювали шляхом визначення в біосубстратах рівня глюкози в крові тварин за допомогою глюкометра фірми «Gamma mini» та глікогену за реакцією з орцином (Покровский А.А., 1964), а також пірувату та лактату з використанням неферментативної методики (Герасимов И.Г., Плаксина Е.Н., 2000).

Для більш коректної оцінки стану вуглеводного обміну розраховували окисно-відновний потенціал (ОВП) системи молочна-піровіноградна кислоти (Райскина М.Е. и соавт., 1974).

Всі використані при виконанні роботи одиниці вимірювання і параметри наведено в міжнародній системі одиниць (Липперт Г., 1980). Отримані результати обро-

бляли статистично на персональному комп'ютері на базі процесора Intel Pentium-III з тактовою частотою 900 МГц з використанням стандартного пакету програм «Mathematica V.5.0», а також t критерію Стьюдента та непараметричного критерію Фішера (Гланц С., 1999).

Результати та їх обговорення. На першому етапі досліджень, за допомогою покрокового регресійного аналізу методом двофакторного експерименту встановлено *оптимальний режим дозування АЧ за умов формування ГС*, який полягає у внутрішньоочеревинному введенні звичайного порошку АЧ в дозі 196,7 мг/кг протягом 14 днів та кріоподрібненого порошку АЧ в дозі 148,6 мг/кг протягом 10 днів після формування ГС. Отримані дані переконливо свідчать про переваги технології виготовлення порошку АЧ методом кріоподрібнення, що сприяє зменшенню ефективної дози досліджуваного стреспротектора та тривалості лікування стресактивного стану гіпокінетичного генезу.

Враховуючи означене, подальші дослідження стреспротекторних властивостей АЧ, проводили з використанням порошку, виготовленого за технологією низькотемпературного подрібнення.

При дослідженні гострої токсичності потенційного стреспротектора було встановлено, що виживаність тварин, яким вводили в інтервалі доз від 2500 мг/кг до 5010 мг/кг становить 100 %, що свідчить про низьку токсичність зазначеного кріоподрібненого порошку та згідно з класифікацією Сидорова К. К. (1977) кріопорошок АЧ можна віднести до V класу токсичності – «практично нетоксичні речовини».

Для доведення стреспротекторних властивостей АЧ було досліджено здатність порошку впливати на стан стреслімітуючих органів за умов ГС. Так, встановлено, що курсове застосування кріоподрібненого порошку АЧ дозволяє практично повністю відновити рівень суми кортикостероїдів в сироватці крові вже через 1 добу спостереження. Крім того, порошок АЧ повністю попереджає утворення виразок на слизовій оболонці шлунка, інволюцію тимусу (збільшення масового коефіцієнту тимусу на 7 % – 22 %) та гіпертрофію наднирників (зменшення масового коефіцієнту наднирників на 4 % – 11 %) у тварин з ГС.

При оцінці *орієнтовно-дослідницької активності тварин при ГС в залежності від типу реагування на стрес* доведено, що курсове призначення кріопорошку АЧ сприяє вірогідному збільшенню горизонтальної активності у стресостійких (на 173 %) та у стресонестійких (на 120 %) тварин порівняно з контрольною групою в тесті «відкрите поле» протягом усього періоду дослідження (рис.1). Практично у всіх стресостійких щурів спостерігається відновлення вертикальної активності вже на 5 добу спостереження, тоді як у стресонестійких тварин даний показник вірогідно коливається в межах 85 % по відношенню до контролю і нормалізується лише на 15 добу експерименту. Потенційний стреспротектор сприяє відновленню часу латентного періоду переходу з центрального квадрату у тварин обох типів реагування на стрес вже на 10 добу експерименту. При вивченні «норкового» рефлексу, активу грумінгу та вегетативного балансу у тварин стресостійкого та стресонестійкого типів реагування на стрес на 15 добу дослідження спостерігається практично повне відновлення зазначених показників.

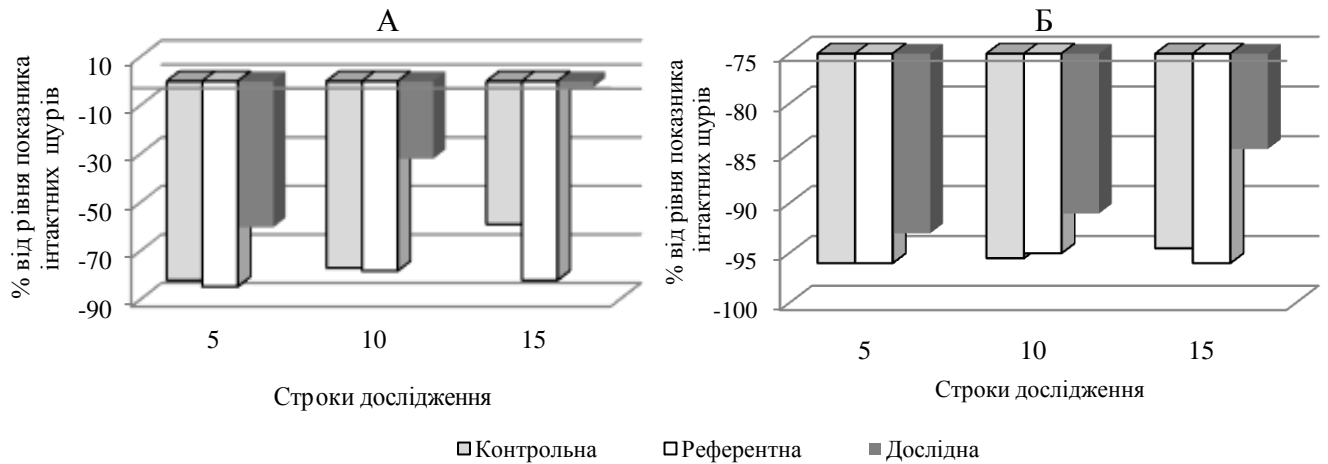


Рис.1. Вплив кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної на горизонтальну активність щурів стресостійкого (А) та стресонестійкого (Б) типів реагування на стрес при гіпокінетичному стресі

Підтверджено здатність порошку АЧ, виготовленого за умов низькотемпературного подрібнення, зменшувати такі прояви стресу як тривожність та депресивність, на що вказують вірогідне збільшення загального часу плавання тварин в середньому на 69 % та 54 %, та часу плавання над поверхнею води на 123 % і 152 % у стресостійких та стресонестійких тварин, відповідно, в тесті «примусове плавання до повного виснаження з обтяженням». Важливо відзначити, що максимальна стреспротекторна та антидепресивна дія препарату в тестах «підвішування за хвіст» (збільшення часу іммобілізації тварин на 49 %) та «темно-світла камера» (відновлення кількості виглядань щурів із темної камери в світлу та вертикальної активності) спостерігається на 15 добу досліду.

Ефективність препарату порівняння фенібуту за результатами проведених психофармакологічних тестів у тварин обох типів реагування на стрес була значно нижчою за досліджуваний кріопорошок АЧ та характеризувалась вираженою седативною дією.

Отже, пероральне застосування кріоподрібненого порошку АЧ при формуванні ГС чинить виражену стреспротекторну дію, що реалізується у відновленні орієнтовно-дослідницької активності тварин, зменшенні таких проявів стресу, як тривога та депресія. При цьому, максимальна стреспротекторна дія вивчаемого порошку у тварин стресостійкого типу реагування проявляється на 10 добу дослідження, а у тварин стресонестійкого типу на 15 добу експерименту. При цьому, ефективність кріопорошку АЧ за сумою визначених показників у тварин стресонестійкого типу суттєво (у 1,7 разу) поступається аналогічним показникам у стресостійких щурів.

Вплив кріоподрібненого порошку АЧ на окисно-антиоксидантний гомеостаз щурів при ГС. Курсове застосування кріопорошку АЧ вірогідно попереджає утворення та накопичення аліфатичних альдегідів і карбонільних похідних при спонтанній (зменшення АФГ в 1,7 разу та КФГ у 1,6 разу) і металкаталізуємій (зменшення АФГ в 1,7 разу та КФГ в 2,4 разу) окиснювальній деструкції білків плазми крові щурів на тлі формування ГС (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної на інтенсивність окиснювальної модифікації білків плазми крові щурів на тлі формування гіпокінетичного стресу, n=8, $\bar{X} \pm S\bar{n}$

Група тварин	Терміни дослідження (доба)					
	5	10	15	5	10	15
	Альдегіддинітрофенілгідрозони, Од/мл білка			Кетодинітрофенілгідрозони, Од/мл білка		
Спонтанна окиснювальна модифікація білків						
Інтактна	0,480±0,02			0,131±0,011		
Контрольна	1,390±0,131 [*]	1,306±0,030 [*]	1,045±0,112 [*]	0,580±0,064 [*]	0,53±0,019 [*]	0,452±0,049 [*]
Референтна	0,979 ±0,060 ^{*Δ}	0,901 ±0,016 ^{*Δ}	0,600 ±0,056 ^Δ	0,486±0,013 [*]	0,410 ±0,020 ^{*Δ}	0,215 ±0,021 ^{*Δ}
Дослідна	0,895 ±0,124 ^{*Δ}	0,771±0,026 ^{*Δ□}	0,588±0,037 ^{*Δ}	0,264±0,014 ^{*Δ□}	0,242 ±0,052 ^{Δ□}	0,126 ±0,014 ^{Δ□}
Метал-каталізуєма окиснювальна модифікація білків						
Інтактна	0,421±0,040			0,101±0,003		
Контроль	1,190±0,120 [*]	1,07±0,02 [*]	0,799±0,066 [*]	0,58±0,050 [*]	0,54±0,017 [*]	0,269±0,022 [*]
Референтна	0,997±0,026 [*]	0,897 ±0,014 ^{*Δ}	0,493 ±0,023 ^Δ	0,284 ±0,007 ^{*Δ}	0,231 ±0,008 ^{*Δ}	0,140 ±0,030 ^Δ
Дослідна	0,809±0,003 ^{*Δ□}	0,659±0,017 ^{*Δ□}	0,441 ±0,040 ^Δ	0,261±0,007 ^{*Δ□}	0,205 ±0,011 ^{*Δ}	0,117 ±0,010 ^Δ

Примітка. * - зміни вірогідні (p≤0,05) в порівнянні з інтактною групою; Δ - зміни вірогідні (p≤0,05) в порівнянні з контрольною групою; □ - зміни вірогідні (p≤0,05) в порівнянні з референтною групою; n- кількість тварин у групі

В окремій серії досліджень доведено повне відновлення вмісту та швидкості утворення продуктів ПОЛ (ДК та ТБК-продуктів) в сироватці крові та мозку щурів дослідної групи вже до 15-ї доби експерименту. Крім того, кріоподрібнений порошок АЧ попереджає інактивацію компонентів ферментативної ланки АОС (СОД і каталази) у вивчаємих біосубстратах, утримуючи їх на рівні показників, що практично не мають вірогідних відмінностей від таких у здорових тварин (рис. 2).

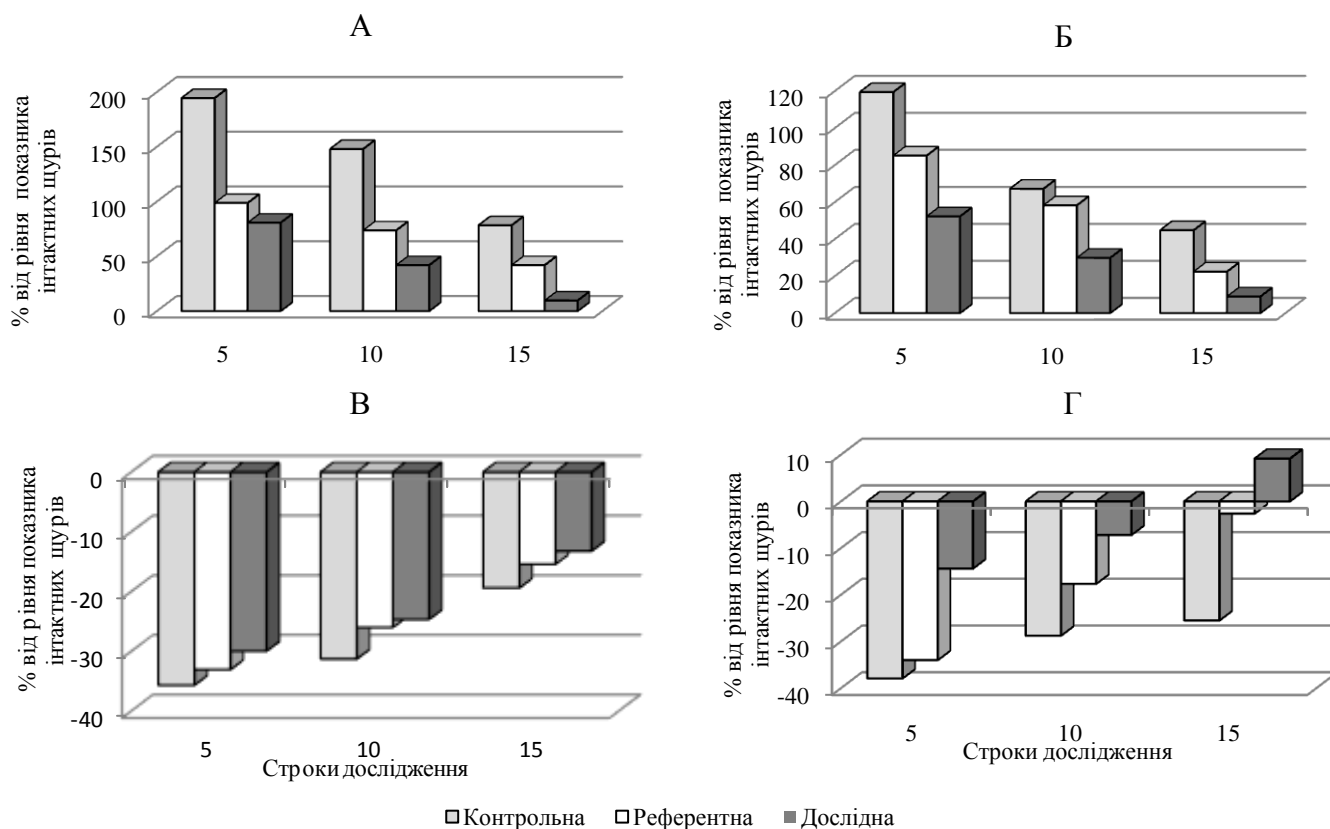
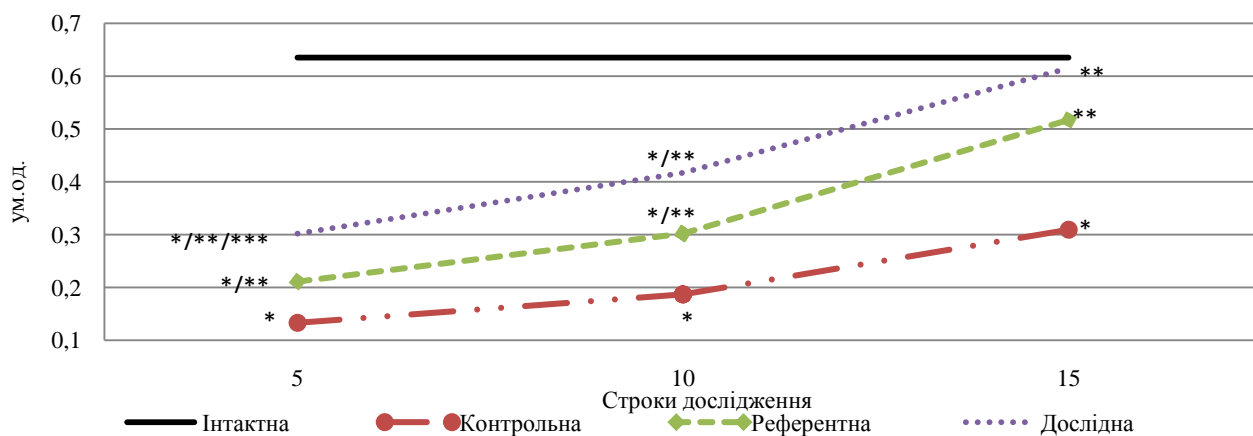
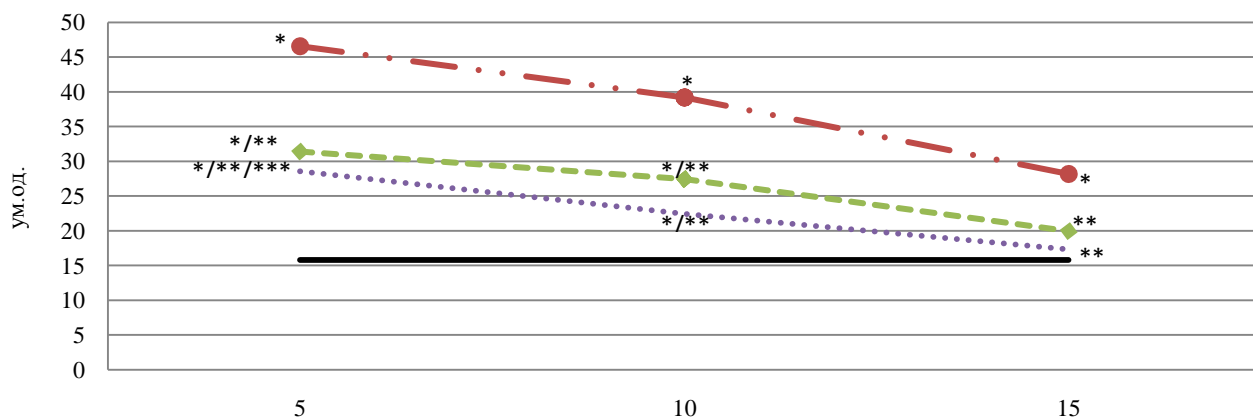


Рис.2. Вплив кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної на стан окисно-антиоксидантного гомеостазу (А – ТБК-продукти, Б – дієнові кон'югати, В – супероксиддисмутаза, Г – каталаза) щурів в умовах гіпокінетичного стресу

Антиоксидантні властивості потенційного стреспротектора реалізуються також відновленням (в середньому на 39 % – 43 % порівняно з контролем) рівня одного з компонентів неферментативної ланки АОС – SH-груп в сироватці крові та мозку щурів при формуванні стресактивного стану.

Виражені антиоксидантні властивості кріоподрібненого порошку АЧ підтверджено при вивченні швидкості утворення ТБК-продуктів та ФАО в сироватці крові та тканині мозку щурів з ГС (рис. 3).

Таким чином, отримані дані дозволили виявити антиоксидантні властивості кріопорошку АЧ, що реалізуються вираженою стреспротекторною дією у щурів на тлі тривалої іммобілізації. При цьому ефективність препарату порівняння була значно нижчою за досліджуваний потенційний стреспротектор.



— Інтактна ●—Контрольна Строки дослідження
 ◆—Референтна ●●●● Дослідна

Рис.3. Вплив кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної на швидкість утворення ТБК-продуктів (А) та ФАО (Б) у мозку щурів з гіпокінетичним стресом

Примітка.*- зміни вірогідні ($p \leq 0,05$) в порівнянні з інтактною групою; ** - зміни вірогідні ($p \leq 0,05$) в порівнянні з контрольною групою; *** - зміни вірогідні ($p \leq 0,05$) в порівнянні з референтною групою.

При вивченні *стану енергетичного гомеостазу тварин з ГС при курсовому застосуванні кріоподрібненого порошку АЧ* доведено, що потенційний стреспротектор сприяє перерозподілу пулу аденілових нуклеотидів в системі АТФ-АДФ-АМФ на користь синтезу АТФ (рис. 4), збільшуючи при цьому такі параметри енергетичного обміну, як ТКД у 2,4 разу, $K_{пор}$ в 1,9 разу та призводить до повної нормалізації ЕЗ й ІФ вже до 10-ї доби спостереження.

Крім того, доведено, що стреспротекторна дія порошку АЧ при формуванні стресактивного стану, реалізується нормалізацією рівня глюкози в крові та глікогену в печінці щурів, а також зменшенням вмісту лактату (на 27 %) на тлі підвищення рівня пірувату (на 36 %) в мозку тварин, що запобігає зрушенню рівноваги в бік анаеробного гліколізу і попереджає розвиток метаболічного ацидозу. Означена теза підтверджується при визначенні величини ОВП системи лактат-піруват, яка є вірогідно нижчою (в 1,8 разу) в дослідній групі порівняно з контрольною.

Таким чином, можна вважати, що вельми важливим в механізмі стреспротекторної дії кріоподрібненого порошку АЧ є здатність останньої корегувати вміст в організмі високоенергетичних фосфатних зв'язків, відновлювати співвідношення системи лактат/піруват, глюкоза/глікоген і як наслідок, усувати порушення тканинного дихання та формування метаболічного ацидозу.

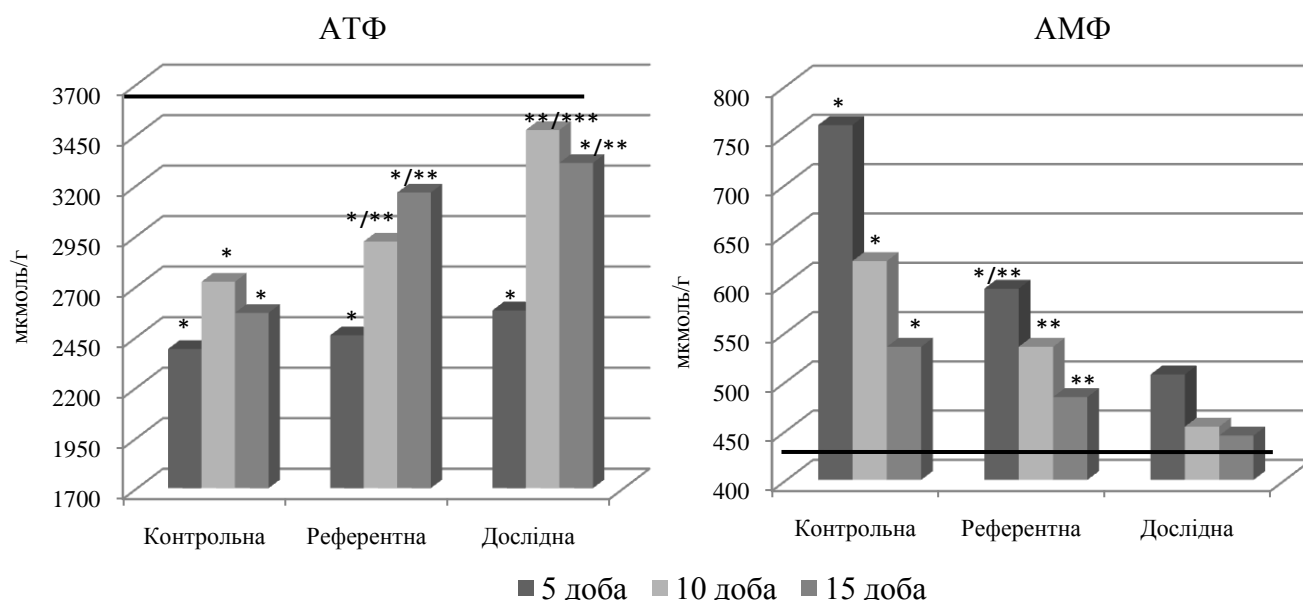


Рис.4. Вплив кріопорошку аронії чорноплідної на динаміку вмісту аденілових нуклеотидів в мозку щурів при гіпокінетичному стресі

Примітка. ————— інтактні тварини

*- зміни вірогідні ($p \leq 0,05$) в порівнянні з інтактною групою; ** - зміни вірогідні ($p \leq 0,05$) в порівнянні з контрольною групою; *** - зміни вірогідні ($p \leq 0,05$) в порівнянні з референтною групою.

Таким чином, отримані результати вивчення стреспротекторної дії кріопорошку АЧ дозволяють стверджувати, що останній виявляє виражену стреспротекторну дію, яка реалізується нормалізацією рівня суми кортикостероїдів, попередженням інволюції тимусу, гіпертрофії наднириків та формування виразкових ушкоджень шлунка. Препарат відновлює орієнтовно-дослідницьку активність, зменшує депресивність та тривожність тварин стресостійкого та стресонестійкого типів реагування на стрес при вивчаємій формі стресу. При цьому, стреспротекторна дія кріопорошку АЧ реалізується за рахунок здатності пригнічувати гіперпродукцію як ранніх, так і пізніх маркерів ОМБ та ПОЛ при одночасному збереженні рівня компонентів ферментативної та неферментативної ланок АОС, що в цілому виявляється мембраностабілізуючою дією. Саме мембранопротекторні властивості сприяють нормалізації вмісту основних компонентів аденілнуклеотидної системи та основних параметрів вуглеводного і енергетичного обміну при досліджуваній формі ГС, що виявляється в усуненні порушень тканинного дихання та попереджає формування метаболічного ацидозу.

ВИСНОВКИ

У дисертації дано нове рішення актуальної науково-практичної задачі, що полягає у теоретичному та експериментальному обґрунтуванні доцільності та ефективності застосування кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної при гіпокінетичному стресі, що реалізується здатністю втручатися в основні ланки патогенезу захворювання за рахунок виявлених в роботі фармакологічних властивостей кріопорошку аронії чорноплідної.

1. Методом двофакторного експерименту розраховано оптимальний режим дозування кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної за умов формування гіпо-

кінетичного стресу, який полягає у внутрішньошлунковому застосуванні препарату в дозі 149 мг/кг протягом 10 діб.

2. Курсове призначення кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної у щурів з гіпокінетичним стресом призводить до вірогідного ($p \leq 0,05$) зниження рівня суми кортикостероїдів у крові експериментальних тварин (на 13 % вже через п'ять годин після формування патологічного стану) та нормалізації означеного показника до кінця першої доби спостереження. Препарат попереджає інволюцію тимусу (збільшення масового коефіцієнту тимусу на 7 % – 22 %), гіпертрофію наднириків (зменшення масового коефіцієнту наднириків на 4 % – 11 %) та повною мірою попереджає утворення виразок на слизовій оболонці шлунка стресактивних щурів.

2. Доведено, що застосування кріопорошку аронії чорноплідної усуває порушення орієнтовно-дослідницької активності тварин за умов стресу, що реалізується у вірогідному ($p \leq 0,05$) збільшенні горизонтальної активності стресостійких та стресонестійких щурів (у 2,4-3,0 та 1,7-2,7 разу, відповідно) сприяє зменшенню часу латентного періоду переходу з центрального квадрату на 30 % – 74 %, практично повному відновленню вертикальної активності, кількості актів ґрумінгу та «норкового рефлексу». Найбільш виражена стреспротекторна активність кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної проявляється у тварин стресостійкого типу реагування на стрес на 10 добу спостереження та перевищує таку у тварин стресонестійкого типу в середньому на 32 %.

4. Застосування кріопорошку аронії чорноплідної усуває тривожність та депресивність тварин за умов формування гіпокінетичного стресу, що проявляється в збільшенні загального часу плавання в середньому на 35 % – 88 % та часу плавання над поверхнею води на 120 % – 226 % в тесті «примусове плавання до повного виснаження з навантаженням», в збільшенні часу іммобілізації тварин на 35 % – 63 % в тесті «підвішування за хвіст», відновленні кількості виглядань із темної камери в світлу та вертикальної активності тварин в тесті «темно-світла камера».

5. Експериментально доведено, що застосування кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної сприяє вірогідному ($p \leq 0,05$) відновленню окисно-антиоксидантного гомеостазу щурів з гіпокінетичним стресом, зменшуючи утворення і накопичення в сироватці крові та мозку тварин надлишкової кількості білків, що піддалися окисній деструкції, альдегідпохідних (в 1,5-1,8 разу) та кетопохідних (в 1,5-2,6 разу); первинних (дієнових кон'югатів на 24 % – 31 %) та кінцевих (ТБК-реактантів на 17 % – 47 %) продуктів ліпідопереокиснення, при одночасному збільшенні рівня та активності компонентів ферментативної (каталази на 10 % – 58 %, супероксиддисмутази на 8 % – 35%) й неферментативної (SH-групи на 39 % – 43 %) ланок АОС захисту організму.

6. Виявлено здатність кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної при її курсовому застосуванні відновлювати рівень та співвідношення компонентів аденілуکلєотидної системи (АТФ, АДФ, АМФ), а також основних розрахункових показників енергообміну (підвищенням ТКД в 2,1-2,7 разу, $K_{\text{пор}}$ в 1,6-2,3 разу, повною нормалізацією ЕЗ й ІФ на 10 добу спостереження), що свідчить про виражену енергозберігаючу дію потенційного стреспротектора.

7. Фармакотерапевтичний ефект порошку аронії чорноплідної реалізується усуненням порушень вуглеводного обміну шляхом відновлення рівня глюкози в крові та нормалізацією рівня глікогену в печінці тварин на тлі зменшення вмісту лактату (на 11 % – 42 %) та підвищення рівня пірувату (на 13 % – 59 %) в мозку, що підтверджується зменшенням величини окисно-відновного потенціалу (в 1,3-2,3 разу) системи лактат-піруват, сприяє активації аеробного гліколізу та усуненню явищ метаболічного ацидозу.

8. Сукупність отриманих результатів доводить наявність стреспротекторної дії кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної та експериментально обґрунтовує доцільність і перспективність розробки оригінального стрес протекторного препарату на його основі.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Савченкова Л.В. Розробка оптимального режиму дозування кріоскопічного порошку аронії чорноплідної в умовах гіпокінетичного стресу методом двохфакторного експерименту / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 6. – С. 127–130. *(Внесок дисертанта – розробка концепції та виконання експериментальних досліджень, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).*

2. Савченкова Л.В. Вплив аронії чорноплідної на стан окисного гомеостазу щурів при гіпокінетичному стресі / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – № 3. – С. 127–131. *(Внесок дисертанта – розробка схеми та виконання експериментальних досліджень; комплексна оцінка результатів, підготовка матеріалів до друку).*

3. Савченкова Л.В. Влияние криоактивированного порошка аронии черноплодной на интенсивность окислительной деструкции белков и липидов при гипокинетическом стрессе / Л.В. Савченкова, М.В. Оглоблина, М.С. Акимова // Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до коммерциализации: материалы Международной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Пермской государственной фармацевтической академии, г. Пермь, 7-9 декабря, 2011 г. – Пермь, 2011. – С. 231–235. *(Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).*

4. Савченкова Л.В. Експериментальне дослідження стреспротекторної дії кріопорошку аронії чорноплідної у тварин при гіпокінетичному стресі в залежності від типу реагування на стрес / Л.В. Савченкова, О.Д. Немятих, М.С. Акімова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 18–23. *(Внесок дисертанта – розробка концепції та виконання досліджень; оцінка результатів, підготовка матеріалів до друку).*

5. Савченкова Л.В. Експериментальне дослідження можливих механізмів стреспротекторної дії кріоактивованого порошку аронії чорноплідної в умовах гіпокінетичного стресу / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Фармацевтичний часопис. – 2012. – Т. 21, № 1. – С. 106–111. *(Внесок дисертанта – виконання*

експериментальних досліджень, обробка даних, підготовка матеріалів до друку).

6. Рокотянская В.В. Современные аспекты применения криоактивированного порошка аронии черноплодной / В.В. Рокотянская, М.С. Акимова // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборник научных статей IV Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых, г. Гомель, 19-20 апреля 2012 г. – Гомель, 2012. – С. 179–182. *(Внесок дисертанта – розробка схеми та виконання експериментальних досліджень; комплексна оцінка результатів, підготовка матеріалів до друку).*

7. Савченкова Л.В. Вплив кріоактивованого порошку аронії чорноплідної на стан енергетичного обміну щурів з гіпокінетичним стресом / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 38–42. *(Внесок дисертанта – участь в розробці загальної концепції, виконання досліджень; систематизація матеріалу, підготовка матеріалу до друку).*

8. Савченкова Л.В. Дослідження впливу кріоактивованого порошку аронії чорноплідної на стан вуглеводного обміну у тварин з гіпокінетичним стресом / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 3. – С. 175–178. *(Внесок дисертанта – розробка концепції та виконання досліджень, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).*

9. Perspective aspects of the application of the cryo-activated powder of aronia melanocarpa / Larisa Savchenkova, Oksana Nemyatyh, Akimova Margarita, Victoria Rocotyanska // Nauka i inowacja – 2012: materialy VIII miedzynar. naukowi-praktycznej konferencji, 07-15 października 2012. – Vol. 15. – Przemysl: Nauka i studia, 2012. – S. 47–55. *(Внесок дисертанта - виконання експериментальних досліджень; участь у комплексній оцінці результатів; оформлення матеріалу до друку).*

10. Савченкова Л.В. Окислительный гомеостаз животных с гипокинетическим стрессом на фоне применения криоактивированного порошка аронии черноплодной / Л.В.Савченкова, М.С.Акимова // Рецепт. – 2013. – № 4 (90). – С. 104–111. *(Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень; оцінка результатів, підготовка матеріалів до друку).*

11. Патент на винахід № 98593 України, МПК А61К 36/73, А61Р 1/16, А61Р 25/00, А61Р 37/00. Лікарський засіб у формі таблеток на основі кріоактивованого порошку аронії / Дмитрієвський Д.І., Савченкова Л.В., Немятих О.Д., Рокотянська В.В., Акімова М.С.; заявники і патентовласники Дмитрієвський Д.І., Савченкова Л.В., Немятих О.Д., Рокотянська В.В., Акімова М.С. – № а201109288; заявл. 25.07.2011, опубл. 25.05.2012, Бюл. № 10. *(Внесок дисертанта – здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, систематизація отриманих результатів, участь у підготовці матеріалів до оформлення патентної заявки).*

12. Савченкова Л.В. Патогенетичні підходи до пошуку вискоелективних стреспротекторів / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 15-17 вересня, 2010 р. – Харків, 2010. – С. 268.

13. Савченкова Л.В. Сучасні підходи до пошуку вискоелективних стреспротекторів / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // 100 років Українському Лікарському Товариству: XIII конгрес світової федерації українських лікарських

товариств, Львів-Київ-Чикаго, 30 вересня-03 жовтня 2010 р. – Львів, 2010. – С. 613–614.

14. Савченкова Л.В. Разработка дозового режима применения аронии черноплодной как потенциального стресспротектора / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина: матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології, присвяченої 90-річчю професора О.О.Столярчука, м. Вінниця, 10-11 листопада 2010 р. – Вінниця, 2010. – С. 352–353.

15. Савченкова Л.В. Вивчення стресспротекторної активності кріоскопічного порошку аронії чорноплідної у стресостійкого та стресонестійкого типу реагування тварин при формуванні гіпокінетичного стресу в тесті «відкрите поле» / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Актуальні питання сучасної медицини: тези Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, м. Харків, 24-26 березня 2011 р. – Х.:ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2011. – С. 147–148.

16. Савченкова Л.В. Особливості впливу кріопорошку аронії чорноплідної на рівень тривожності тварин стресостійкого та стресонестійкого типу реагування в умовах гіпокінетичного стресу / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього: матеріали IX науково-практичної конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених, м. Ужгород, 13-15 квітня 2011 р. – Ужгород, 2011. – С. 147.

17. Савченкова Л.В. Типологические особенности реагирования животных в условиях гипокинетического стресса / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Молодежная наука и современность: материалы 76-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, г. Курск, 19-20 апреля 2011 г. – Курск, 2011. – С. 293–294.

18. Савченкова Л.В. Оцінка впливу кріоскопічного порошку аронії чорноплідної на фізичну працездатність тварин в умовах гіпокінетичного стресу в залежності від типу реагування на стрес / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Актуальні питання теоретичної медицини, актуальні питання клінічної медицини, клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів: матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, м. Суми, 21-22 квітня 2011 р. – Суми, 2011. – С. 70–71.

19. Савченкова Л.В. Влияние аронии черноплодной на поведенческие реакции животных с различным типом реагирования на стресс / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Молодая фармация – потенциал будущего: тезисы докладов Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, г. Санкт-Петербург, 20-21 апреля 2011 г. – г. Санкт-Петербург, 2011. – С. 54–55.

20. Савченкова Л.В. Стан антиоксидантно-прооксидантного гомеостазу у щурів з гіпокінетичним стресом на тлі застосування кріопорошку аронії чорноплідної / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // 100 років українському лікарському товариству: матеріали XI з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства, м. Харків, 28-30 вересня 2011 р. – Харків, 2011. – С. 284.

21. Савченкова Л.В. Сучасні аспекти застосування кріопорошку аронії чорноплідної при гіпокінетичному стресі / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Фармакологія та лікарська токсикологія: матеріали IV Національного з'їзду фармакологів України, м. Київ, 10-12 жовтня 2011р. – Київ, 2011. – С. 274–275.

22. Savchenkova L.V. Influence of krioactivation of powder aronia melanocarpa on the state oxidizing modification of lipids and proteins on background of hipocinetik of stress / L.V.Savchenkova, M.S.Akimova // Actual problems of fundamental and clinical medicine for young scientists and students: materials XIII National scientific conference for students and young scientists, Luhansk, 27-28 October 2011. – Luhansk, 2011. – P. 27–28.

23. Савченкова Л.В. Вивчення впливу кріоактивованого порошку аронії чорноплідної на стан енергетичного обміну у тварин при гіпокінетичному стресі / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Біохімічні основи патогенезу ураження внутрішніх органів різної етіології та способи їх фармакологічної корекції: матеріали науково-практичної конференції, м. Тернопіль, 3-4 листопада 2011 р. – Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 4. С. 216.

24. Савченкова Л.В. Влияние кривоактивированного порошка аронии черноплодной на состояние окислительной модификации липидов и белков на фоне гипокинетического стресса / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Санкт-Петербургские научные чтения – 2011: материалы IV Международного молодежного медицинского конгресса, г. Санкт-Петербург, 7-9 декабря 2011 г. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 362.

25. Савченкова Л.В. Аналіз стреспротекторних властивостей кріоактивованого порошку аронії чорноплідної за умов гіпокінетичного стресу / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // XIV конгрес світової федерації українських лікарських товариств, Донецьк-Київ-Чикаго, 04-06 жовтня 2012 р. – Київ, 2012. – С. 378.

26. Акімова М.С. Оцінка впливу кріоактивованого порошку аронії чорноплідної на енергетичний гомеостаз тварин за умов формування гіпокінетичного стресу / М.С. Акімова // Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Луганськ, 25-26 жовтня 2012 р. – Український медичний альманах. – 2012. - Т.15, № 5. – С. 295.

27. Савченкова Л.В. Порівняльна оцінка ефективності плодів і кріоактивованого порошку аронії чорноплідної за умов гіпокінетичного стресу / Л.В.Савченкова, М.С.Акімова // Клінічна фармація: 20 років в Україні: матеріали Національного конгресу, м. Харків, 21-22 березня 2013 р. – Харків, 2013. – С. 201–202.

28. Савченкова Л.В. Оцінка фармакотерапевтичної ефективності плодів аронії чорноплідної / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Теоретичні та практичні підходи до вирішення сучасних питань фармацевтичної та медичної науки: тези доповідей III Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, м. Луганськ, 18 квітня 2013 р. – Луганськ, 2013. – С. 183–184.

29. Савченкова Л.В. Вивчення токсичності кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної / Л.В. Савченкова, М.С. Акімова // Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі: матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Луганськ, 27-28 березня 2014 р. –

Луганськ, 2014. – С.105.

30. Лікарські рослини як джерело створення нових лікарських засобів / [Л.В. Савченкова, О.Д. Немятих, І.І. Тернинко, В.В. Рокотянська, М.С. Акімова, О.М. Бурцева, Є.В. Кулдиркаєва] // Під ред. д.мед.н., професора Савченкової Л.В. – Луганськ: СПД Резнік В.С., 2012 – 64 с.

АНОТАЦІЯ

Акімова М.С. Експериментальне дослідження стреспротекторних властивостей кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної при гіпокінетичному стресі. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2014.

Дисертація присвячена експериментальному обґрунтуванню доцільності застосування кріоподрібненого порошку аронії чорноплідної в умовах гіпокінетичного стресу.

Методом двофакторного експерименту доведено, що максимальний стреспротекторний ефект аронії чорноплідної проявляється при її внутрішньоочеревинному введенні в дозі 149 мг/кг протягом 10 днів після формування стресактивного стану.

Комплексними дослідженнями доведено, що стреспротекторна активність кріопорошку аронії чорноплідної реалізується відновленням рівня кортизолу в крові тварин з гіпокінетичним стресом та попередженням інволюції тимусу та гіпертрофії наднирників, як головних стреслімітуючих органів. Кріоподрібнений порошок аронії чорноплідної чинить виражену стреспротекторну дію, за рахунок антиоксидантної дії, сприяючи пригніченню інтенсивності окисної модифікації білків і ліпідів та відновленню рівня й активності компонентів ферментативної та неферментативної ланки антиоксидантної системи організму. Поряд з цим, курсове застосування кріопорошку аронії чорноплідної сприяє відновленню вмісту основних компонентів аденілнуклеотидної системи та рівня показників енергообміну, з одночасним відновленням співвідношення в системі лактат/піруват, глюкоза/глікоген на тлі тривалої іммобілізації.

Ключові слова: гіпокінетичний стрес, кріоподрібнений порошок аронії чорноплідної, стреспротектор.

АННОТАЦИЯ

Акімова М.С. Экспериментальное исследование стресспротекторных свойств криоизмельченного порошка аронии черноплодной при гипокинетическом стрессе. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический университет МОЗ Украины, Харьков, 2014.

Диссертация посвящена экспериментальному обоснованию целесообразности применения криоизмельченного порошка аронии черноплодной в условиях гипокинетического стресса.

Методом двухфакторного эксперимента разработан оптимальный режим применения порошка аронии черноплодной, изготовленного в обычных условиях и условиях низкотемпературного измельчения, при гипокинетическом стрессе, и составляют 196,7 мг/кг в течение 14 дней и 148,6 мг/кг в течение 10 дней, соответственно, что свидетельствуют о преимуществах технологии изготовления порошка аронии черноплодной методом криоизмельчения.

Комплексными исследованиями доказана выраженная протекторная эффективность изучаемого криопорошка при его курсовом применении в условиях гипокинетического стресса, которая реализуется нормализацией уровня кортизола уже до конца первых суток наблюдения. Потенциальный стресспротектор предупреждает структурно-функциональные изменения стресслимитирующих органов (инволюцию тимуса на 15 % и гипертрофию надпочечников на 8 %, а также образование язв слизистой оболочки желудка) у животных при формировании стресса.

Результаты психофармакологических исследований свидетельствуют о выраженных стресспротекторных свойствах криоизмельченного порошка аронии черноплодной при гипокинетическом стрессе, которые реализуются увеличением горизонтальной активности животных (в 2,4 раза), уменьшением времени латентного периода перехода из центрального квадрата (на 52 %), практически полном восстановлении вертикальной активности, количества актов груминга и «норкового рефлекса». Криопорошок аронии черноплодной существенно повышает физическую работоспособность животных (в среднем на 92 %) в тесте «принудительное плавание до полного истощения с нагрузкой», а также устраняет тревожность и депрессивность животных в тесте «подвешивание за хвост» (увеличение времени иммобилизации животных на 49 %) и в тесте «темно-светлая камера» (нормализация количества выглядываний из темной камеры в светлую и вертикальной активности крыс).

Установлено, что криоизмельченный порошок аронии черноплодной проявляет выраженные антиоксидантные свойства, предупреждая избыточное образование и накопление как продуктов окислительной модификации белков (альдегидпроизводных в 1,7 раза и кетопроизводных в 2,1 раза), так и перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов на 28 % и продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой на 32 %) с одновременным сохранением пула компонентов ферментативного (каталаза на 34 % и супероксиддисмутазы на 22 %) и неферментативного (SH-группы на 41 %) звеньев антиоксидантной системы организма в крови и ткани мозга животных с гипокинетическим стрессом, что в конечном итоге проявляется в выраженных мембранопротекторных свойствах аронии черноплодной.

Стресспротекторные свойства криопорошка аронии черноплодной реализуются сохранением пула высокоэнергетических фосфатных связей и устранением дисбаланса в системе адениловых нуклеотидов, нормализуя при этом такие параметры энергообмена, как термодинамический контроль дыхания (в 2,4 раза), коэффициент сравнения (в 2,0 раза) и полной нормализацией показателей энергетического заряда и индекса фосфорилирования. Протекторная активность аронии черноплодной ре-

ализуется способностью корректировать протекающие с высокой интенсивностью процессы анаэробного гликолиза, нормализуя уровень глюкозы в крови и гликогена в печени крыс, а также уменьшая содержание лактата (на 27 %) и величины окислительно-восстановительного потенциала (в 1,8 раза) на фоне повышения уровня пирувата (на 36 %) в мозге животных с моделируемой формой стресса.

По всем исследованным показателям стресспротекторная активность криоизмельченного порошка аронии черноплодной не уступает, а в некоторых случаях превосходит референт-препарат фенибут.

Совокупность полученных результатов доказывает наличие стресспротекторных свойств криоизмельченного порошка аронии черноплодной и экспериментально обосновывает целесообразность и перспективность разработки оригинального стресспротекторного препарата на его основе.

Ключевые слова: гипокинетический стресс, криоизмельченный порошок аронии черноплодной, стресспротектор.

SUMMARY

Akimova M.S. Experimental study of stressprotective properties of the Aronia's melanocarpa cryo-milled powder at a hypokinetic stress. – The manuscript.

Thesis on competition of a scientific degree of the candidate of pharmaceutical sciences on a speciality 14.03.05 – pharmacology. – National University of Pharmacy Health of Ministry of Ukraine, Kharkiv, 2014 .

The thesis is devoted to experimental substantiation of the usefulness of the Aronia's melanocarpa cryo-milled powder under hypokinetic stress.

The method of two-factor experiment proved that the maximum effect of the stressprotector Aronia's melanocarpa is shown at its intraperitoneal administered at a dose of 149 mg / kg for 10 days after the formation of stress.

Comprehensive studies have shown that the activity stressprotector of the Aronia's melanocarpa cryo-milled powder realized reduction in cortisol in the blood of animals with hypokinetic stress and prevention of thymus involution and adrenal hypertrophy as the main stress-limiting organs. The drug has a pronounced effect stressprotector due to severe antioxidant action, helping inhibition intensity of oxidative modification of proteins and lipids and recovery levels, enzymatic and non-enzymatic activity of components level of antioxidant system. At the same time, exchange application of the Aronia's melanocarpa cryo-milled powder helps to restore the contents of the main components adenylyl nucleotide system and the level of energy performance with simultaneous reduction in the value system of lactate/pyruvate, glucose/glycogen amid prolonged immobilization.

Key words: hypokinetic stress, Aronia melanocarpa, cryo-milled powder, stressprotector.