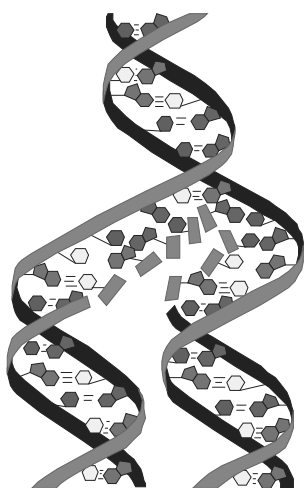


Всеукраїнська громадська наукова організація "Українська академія наук"  
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України"

# МЕДИЧНА ХІМІЯ

**НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ**



*All-Ukrainian Public Scientific Organization  
"Ukrainian Academy of Sciences"  
SHEI "I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University MPH of Ukraine"*

# MEDICAL CHEMISTRY

**SCIENTIFIC JOURNAL**

**4(61)** TOM 16  
2014

- ❖ *Молекулярні механізми розвитку патології*
- ❖ *Біохімія у діагностиці та лікуванні*
- ❖ *Біохімія серцево-судинних хвороб*
- ❖ *Біохімічна гепатологія та нефрологія*
- ❖ *Біохімія ендокринних хвороб*
- ❖ *Патохімія спадкових хвороб*
- ❖ *Патохімія екстремальних станів*
- ❖ *Біохімія в хірургічній клініці*
- ❖ *Нейрохімія та патохімія головного мозку*
- ❖ *Імунохімія*
- ❖ *Біохімія радіаційних уражень*
- ❖ *Біохімічні аспекти моделювання патологічних процесів*
- ❖ *Ксенобіохімія*
- ❖ *Методи біохімічних досліджень*
- ❖ *Історія біохімії*
- ❖ *Проблеми і досвід викладання біологічної та медичної хімії*
- ❖ *Інформація, хроніка, ювілеї*
  
- ❖ *Molecular Mechanisms of Pathology Development*
- ❖ *Biochemistry in Diagnostics and Treatment*
- ❖ *Biochemistry of Cardiovascular Diseases*
- ❖ *Biochemical Hepatology and Nephrology*
- ❖ *Biochemistry of Endocrinopathy*
- ❖ *Pathochemistry of Hereditary Diseases*
- ❖ *Pathochemistry of Extremal States*
- ❖ *Biochemistry in Surgical Clinics*
- ❖ *Neurochemistry and Pathochemistry of Cerebrum*
- ❖ *Immunochemistry*
- ❖ *Biochemistry of Radiation Injuries*
- ❖ *Biochemical Aspects of Simulation of Pathologic Processes*
- ❖ *Xenobiochemistry*
- ❖ *Methods of Biochemical Investigations*
- ❖ *History of Biochemistry*
- ❖ *Problems and Experience of Biological and Medical Chemistry Teaching*
- ❖ *Information, Chronicle, Jubilees*

# МЕДИЧНА ХІМІЯ

Науковий журнал

## MEDICAL CHEMISTRY

Scientific Journal

ISSN 1681-2557

Виходить щоквартально  
Published 4 times per year

Заснований у грудні 1999 року  
Founded in December 1999

Свідоцтво про державну реєстрацію: серія KB № 3647 від 26.01.1999 р.  
Certificate of state registration: series KB № 3647 from 26.01.1999

Передплатний індекс: 22869  
Subscription index: 22869

Відповідно до постанови Президії ВАК України № 1-05/3 від 14.04.2010 р. журнал "Медична хімія" внесений до переліку фахових видань, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата медичних і біологічних наук. Журнал включено до Міжнародної наукометричної бази Google Scholar.

Журнал "Медична хімія" акредитований науково-видавничою радою Президії АМН України (лист № 02-17/1341 від 25.10.2001 р.).

Рекомендовано до видання вченою радою ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України" (протокол № 1 від 29 серпня 2014 р.).

**АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:**  
**Журнал "Медична хімія"**  
**Видавництво "Укрмедкнига"**  
**Майдан Волі, 1**  
**46001, м. Тернопіль**  
**УКРАЇНА**

**EDITORIAL OFFICE ADDRESS:**  
**Journal "Medical Chemistry"**  
**Publishing House "Ukrmedknyga"**  
**Maidan Voli, 1**  
**46001, Ternopil**  
**UKRAINE**

Tel.: (0352) 43-49-56  
(0352) 52-80-09  
Fax: (0352) 52-41-83  
<http://www.tdmu.edu.te.ua>

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несе рекламодавець.  
При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу "Медична хімія" посилання на журнал обов'язкове.

© Науковий журнал "Медична хімія", 2014  
© Scientific Journal "Medical Chemistry", 2014

## Зміст

### МЕХАНІЗМИ ДІЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*Крайдашенко О. В., Свинтозельський О. О., Крайдашенко О. О.* (Запоріжжя) ВІДДАЛЕНІ ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ЕФЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ СЕЛЕКТИВНОЇ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАДИ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ

6

*Муляр Л. А., Бобирьов В. М., Петрова Т. А., Островська Г. Ю.* (Полтава) ВПЛИВ ПРЕВАЛІНУ НА ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ

11

*Черняшова В. В., Посохова К. А., Шевчук О. О.* (Тернопіль) РИЗИКИ ВИНИКНЕННЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ У ПРОФЕСІЙНОМУ СПОРТІ

15

*Ільків І. І., Панасюк Н. Б., Білецька Л. П., Склярів О. Я.* (Львів) ДІЯ Н<sub>2</sub>S-ВМІСНОГО НАПРОКСЕНУ НА СТАН СИСТЕМИ NO-СИНТАЗА/АРГІНАЗА ЗА УМОВ СТРЕСУ В ТОНКІЙ КИШЦІ

18

*Мельник А. В.* (Вінниця) ВПЛИВ ТЕСТОСТЕРОНУ НА ПРОДУКЦІЮ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В МІОКАРДІ ЩУРІВ

22

*Денисенко Н. В., Фоменко І. С., Федевич Ю. М., Склярів О. Я.* (Львів) Н<sub>2</sub>S-ЗВ'ЯЗАНИЙ НЕСТЕРОЇДНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ АТВ-346 ВОЛОДІЄ ЗНИЖЕНОЮ ГАСТРОТОКСИЧНІСТЮ ПОРІВНЯНО З ВПЛИВОМ ЙОГО СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА НАПРОКСЕНУ

26

*Нікітченко І. В., Бараннік Т. В., Нікітченко Ю. В., Алі С. Г., Каліман П. А.* (Харків) ВПЛИВ N<sup>o</sup>-НІТРО-L-АРГІНІНУ НА ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ МІТОХОНДРІЙ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ РАБДОМІОЛІЗУ

30

*Філіпєць Н. Д.* (Чернівці) СТАН ПРОТЕОЛІЗУ/ФІБРИНОЛІЗУ ТКАНИН НИРОК ПІД ВПЛИВОМ ФЛОКАЛІНУ ТА ДИЛТІАЗЕМУ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ГІПОКСИЧНОЇ ГІСТОГЕМІЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

33

*Панасюк Я. В., Корда М. М.* (Тернопіль) ВПЛИВ ЛОВАСТАТИНУ НА РЕГЕНЕРАЦІЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ЩУРІВ

36

*Непорада К. С., Берегова Т. В., Сухомлин А. А.* (Полтава, Київ) ВПЛИВ МЕЛАНІНУ НА АКТИВНІСТЬ NO-СИНТАЗИ,  $\alpha$ -АМІЛАЗИ ТА ОРНІТИНДЕКАРБОКСИЛАЗИ В СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ЗА УМОВ ОМЕПРАЗОЛІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ

41

*Городиловська М. І.* (Львів) ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЛАКТОБАЦИЛЛУС РЕУТЕРІ (BIOGAIA) НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ СТРАВОХОДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЕОЗИНОФІЛЬНОГО ЕЗОФАГІТУ У ШКОЛЯРІВ

44

*Щудрова Т. С., Заморський І. І.* (Чернівці) РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ ТРИПЕПТИДІВ АЕД ТА EDL ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЗА УМОВ ГЕНТАМІЦИНОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

47

*Сас П. А., Бондаренко Ю. І.* (Тернопіль) ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПОРУШЕННЯ НИРКОВОГО ТРАНСПОРТУ ІОНІВ НАТРІЮ В ДИНАМІЦІ ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ

50

*Палиця Л. М., Ястремська С. О., Корда М. М.* (Тернопіль) ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФУЛЕРЕНІВ C<sub>60</sub> НА ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ ТОЛУОЛУ

54

*Геруш І. В., Лугиніч Н. М.* (Чернівці) ВПЛИВ 14-ДОБОВОГО ВВЕДЕННЯ МЕЛАТОНІНУ НА СТАН ОКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ І ВМІСТ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В КРОВІ ЩУРІВ ПРИ АЛОКСАНОВОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

58

## Contents

### MECHANISMS OF ACTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS. ADVERSE REACTIONS OF MEDICATIONS

*Kraydashenko O. V., Svyntozelsky O. O., Kraydashenko O. O.* (Zaporizhzhia) LATE PHARMACODYNAMIC EFFECTS OF SELECTIVE BETA-ADRENERGIC BLOCKING OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN AGED AND GERIATRIC PATIENTS

6

*Mulyar L. A., Bobryov V. M., Petrova T. A., Ostrovska H. Yu.* (Poltava) INFLUENCE OF PREVALIN ON IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS

11

*Chernyashova V. V., Posokhova K. A., Shevchuk O. O.* (Ternopil) RISK OF SIDE EFFECTS WITH BETA-ADRENOBLOCKERS IN PROFESSIONAL SPORTS

15

*Ilkiv I. I., Panasyuk N. B., Biletska L. P., Sklyarov O. Ya.* (Lviv) EFFECTS OF H<sub>2</sub>S-CONTAINING NAPROXEN ON STATE OF NO-SYNTHASE/ARGINASE UNDER CONDITIONS OF STRESS IN THE SMALL INTESTINE

18

*Melnyk A. V.* (Vinnytsia) INFLUENCE OF TESTOSTERONE ON HYDROGEN SULFIDE FORMATION IN THE MYOCARDIUM OF RATS

22

*Denysenko N. V., Fomenko I. S., Fedevych Yu. M., Sklyarov O. Ya.* (Lviv) H<sub>2</sub>S-RELEASING NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUG ATB-346 HAS LOWER GASTROTOXICITY COMPARED WITH STRUCTURE ANALOGUE NAPROXEN

26

*Nikitchenko I. V., Barannik T. V., Nikitchenko Yu. V., Ali S. H., Kaliman P. A.* (Kharkiv) EFFECT OF N<sup>o</sup>-NITRO-L-ARGININE ON THE ALTERATIONS OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM INDEXES IN RATS LIVER MITOCHONDRIA UNDER RHABDOMYOLYSIS

30

*Filipets N. D.* (Chernivtsi) STATE OF PROTEOLYSIS AND FIBRINOLYSIS IN KIDNEY TISSUES IN HYPOXIC HISTOHEMIC HYPOXIA UNDER THE INFLUENCE OF FLOCALIN AND DILTIAZEM

33

*Panasiuk Ya. V., Korda M. M.* (Ternopil) EFFECT OF LOVASTATIN ON BONE REGENERATION IN RATS

36

*Neporada K. S., Berehova T. V., Sukhomlyn A. A.* (Poltava, Kyiv) INFLUENCE OF MELANIN ON ACTIVITY OF THE NO-ERGIC SYSTEM,  $\alpha$ -AMYLASE AND ORNITINDECARBOXYLASE OF THE SALIVARY GLANDS UNDER CONDITIONS OF THE OMEPRAZOLE-INDUCED HYPERGASTRINEMIA

41

*Horodylovska M. I.* (Lviv) STUDY OF LACTOBACILLUS REUTERI (BIOGAIA) ACTION ON THE ESOPHAGEAL MUCOSA IN COMPLEX TREATMENT OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN SCHOOLCHILDREN

44

*Shchudrova T. S., Zamorskyi I. I.* (Chernivtsi) RENAL EFFECTS OF THE TRIPEPTIDES AED AND EDL UNDER THE CONDITIONS OF GENTAMICIN NEPHROPATHY

47

*Sas P. A., Bondarenko Yu. I.* (Ternopil) PATHOGENETIC ROLE OF RENAL ION TRANSPORT SODIUM IN THE DYNAMICS OF ACUTE LUNG INJURY

50

*Palytsia L. M., Yastremska S. O., Korda M. M.* (Ternopil) STUDY OF FULLERENES C<sub>60</sub> EFFECT ON TOLUENE HEPATOTOXICITY

54

*Herush I. V., Luhinich N. M.* (Chernivtsi) INFLUENCE OF 14-DAYS INTRODUCTION OF MELATONIN ON THE STATE OF THE OXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS AND ON THE CONTENT OF HYDROGEN SULFIDE IN THE BLOOD OF ALLOXAN DIABETIC RATS

58

<i>Бабік І. В.</i> (Львів) ЕФЕКТИВНІСТЬ НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПОРУШЕННЯ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ДІТЕЙ ВІКОМ 7–14 РОКІВ ІЗ ДІАГНОЗОМ ПОЗАШПИТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ	61	<i>Babik I. V.</i> (Lviv) EFFECTIVENESS OF NOOTROPIC DRUG IN THE TREATMENT OF VIOLATION BRAIN ACTIVITY IN CHILDREN AGED 7–14 YEARS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA	
<i>Андрейчин С. М., Скірак З. С.</i> (Тернопіль) ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА ЗВ'ЯЗУВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ СИРОВАТКОВОГО АЛЬБУМІНУ ТА ІНШІ ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ ГІДРАЗИНОВОМУ ГЕПАТИТІ	66	<i>Andreychyn S. M., Skirak Z. S.</i> (Ternopil) EFFECT OF GLUTARGIN ON BINDING FUNCTION OF SERUM ALBUMIN AND OTHER INDICATORS OF FUNCTIONAL STATE OF LIVER IN ACUTE TOXIC HIDRAZINE HEPATITIS	
<i>Яремій І. М., Кушнір О. Ю., Кузык Л. Г.</i> (Чернівці) ВПЛИВ ЕКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНІНУ НА АКТИВНІСТЬ ПИРУВАТКІНАЗИ ТА ЛАКТАТДЕГІДРОГЕНАЗИ В ЯСНАХ І КРОВІ АЛОКСАНДІАБЕТИЧНИХ ЩУРІВ	70	<i>Yaremiy I. M., Kushnir O. Yu., Kuzyk L. H.</i> (Chernivtsi) INFLUENCE OF EXOGENOUS MELATONIN ON THE PYRUVATE KINASE AND LACTATE DEHYDROGENASE ACTIVITIES IN GUMS AND BLOOD OF ALLOXAN DIABETIC RATS	
<i>Демкович А. Є.</i> (Тернопіль) ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОГО АЛЬВЕОЛІТУ	73	<i>Demkovych A. Ye.</i> (Ternopil) EFFECT OF THIOTRIAZOLINE ON PEROXIDE LIPIDS ACTIVITY AND ANTIOXIDANT ENZYMES IN SERUM IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL POSTEXTRACTION ALVEOLITIS	
<i>Турчин М. В., Клішч І. М.</i> (Тернопіль) ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ АНТИОКСИДНОГО ЗАХИСТУ КРОВІ ТА ВОДЯНИСТОЇ ВОЛОГИ ЗА УМОВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕХАНІЧНОЇ НЕПРОНИКНОЇ ТРАВМИ РОГІВКИ	78	<i>Turchyn M. V., Klishch I. M.</i> (Ternopil) DYNAMIC PARAMETERS OF BLOOD AND AQUEOUS HUMOR ANTIOXIDANT PROTECTION IN CASE OF EXPERIMENTAL CORNEAL MECHANICAL NONPENETRATIVE INJURY	
<b>АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКІВ</b>		<b>ACTUAL QUESTIONS OF CREATION AND APPLICATION OF MEDICINES</b>	
<i>Александрова К. В., Беленічев І. Ф., Левіч С. В., Юрченко Д. М., Шкода О. С., Носач С. Г.</i> (Запоріжжя) ПОШУК НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ З ЕНЕРГОТРОПНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ В РЯДУ ПОХІДНИХ КСАНТИНУ	85	<i>Aleksandrova K. V., Bielenichev I. F., Levich S. V., Yurchenko D. M., Shkoda O. S., Nosach S. H.</i> (Zaporizhzhia) SEARCH OF NEUROPROTECTORS WITH ENERGO-TROPIC PROPERTIES AMONG DERIVATIVES OF XANTHINE	

### Тези матеріалів

#### Всеукраїнської науково-практичної конференції

#### “АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ І КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ ТА ФАРМАКОЛОГІЇ”

<b>МЕХАНІЗМИ ДІЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ</b>		<i>Бойко Л. А., Фіра Л. С., Герасимець І. І.</i> (Тернопіль) ЗАСТОСУВАННЯ МЕКСИДОЛУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ БІОЕНЕРГЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЗА УМОВ ОДНОЧАСНОГО УРАЖЕННЯ ЩУРІВ КАРБОФОСОМ І ТЕТРАХЛОРЕТАНОМ	94
<i>Нагорна О. О., Чекман І. С., Горчакова Н. О., Беленічев І. Ф.</i> (Київ, Запоріжжя) ВПЛИВ ІРБЕСАРТАНУ НА ФРАКЦІЇ ГІДРОКСИПРОЛІНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА АКТИВНІСТЬ КОЛАГЕНАЗИ	89	<i>Іванова Н. І., Степанюк Г. І., Іванова Е. Г.</i> (Вінниця) ВПЛИВ ВІНБОРОНУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ НА СТУПІНЬ ДЕСТРУКТИВНИХ УШКОДЖЕНЬ У МІОКАРДІ ПРИ ГОСТРІЙ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДОКСОРУБІЦИНОВІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ ЗА ДАНИМИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ	95
<i>Посохова К. А.</i> (Тернопіль) ВПЛИВ ГІПЕРФОРИНУ НА РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ	90	<i>Даким І. С., Кошова О. Ю., Болух О. О.</i> (Тернопіль, Харків) ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ СТОКРОТОК БАГАТОРІЧНИХ	96
<i>Косуба Р. Б., Перепелиця О. О., Гордієнко В. В.</i> (Чернівці) ФІТОХІМІЧНА КОРЕКЦІЯ МЕТАЛОТОКСИКОЗУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	90	<i>Денисюк О. М., Степанюк Г. І.</i> (Вінниця) ЗАСТОСУВАННЯ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ ПОСИЛЕННЯ ПРОТИГІПОКСИЧНОГО ЕФЕКТУ АНТИГІПОКСАНТІВ	97
<i>Бухтіярова І. П., Щокіна К. Г., Дроговоз С. М.</i> (Донецьк, Харків) ВПЛИВ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 РАЛЕЙКІНУ НА ПЕРЕБІГ ДИТИЗОНОВОГО ДІАБЕТУ В КРОЛІВ	91	<i>Сатурська Г. С., Бондаренко Ю. І., Денефіль О. В., Потіха Н. Я., Чарнош С. М., Пелих В. Є., Юрїїв К. Є.</i> (Тернопіль) ЕФЕКТИВНІСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИФУЗНОГО ІШЕМІЧНО-НЕКРОТИЧНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ	98
<i>Звягинцева Т. В., Мороз А. Н., Миронченко С. І., Гринь І. В., Чебанов В. А., Гринь В. В.</i> (Харьков) ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТИЛУРАЦИЛОВОЙ МАЗИ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	92	<i>Жиліюк В. І.</i> (Дніпропетровськ) ЕФЕКТИ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ ЗАСОБІВ ВІДНОСНО ПРОЦЕСІВ НАВЧАННЯ ТА ЗБЕРЕЖЕННЯ НАБУТОЇ НАВИЧКИ У ЩУРІВ З АЛОКСАНОВОЮ ГІПЕРГЛІКЕМІЄЮ	99
<i>Покотило О. А.</i> (Київ) ФОТОКАТАЛІТИЧНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НАНОЧАСТИНОК ДІОКСИДУ ТИТАНУ (TiO <sub>2</sub> )	92	<i>Пузиренко А. М., Чекман І. С., Горчакова Н. О.</i> (Київ) ВИВЧЕННЯ МІТОХОНДРІО- ТА МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕЛГАЦИНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ	100
<i>Олещук О. М., Посохова К. А., Матюк Л. М.</i> (Тернопіль, Київ) ДЕЯКІ РИЗИКИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ	93		
<i>Поготова Г. А., Чекман І. С., Горчакова Н. О., Беленічев І. Ф.</i> (Київ, Запоріжжя) ДІЯ СЕЛЕНАЗИ НА ПОКАЗНИКИ ЦИТОЛІЗУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ	94		

<i>Звягинцева Т. В., Гринь І. В., Мороз А. Н., Миронченко С. І.</i> (Харьков) <b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАЗЕЙ ТИОТРИАЗОЛИНА И МЕТИЛУРАЦИЛА С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА ПРИ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ</b>	100	<b>АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКІВ</b>	
<i>Сампара С. Р., Посохова К. А., Черняшова В. В., Яремчук О. З.</i> (Тернопіль) <b>ВПЛИВ АМІНОГУАНІДИНУ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ УРАЖЕННЯ МАТКИ, ПЛАЦЕНТИ ТА ЛЕГЕНЬ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ GESTАЦІЙНОМУ АНТИФОСФОЛІПІДНОМУ СИНДРОМІ</b>	101	<i>Сімонов П. В.</i> (Київ) <b>НАНОБИОТЕХНОЛОГІЧНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ ПРОТИМИКРОБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ НАНОЧАСТИНОК МІДІ</b>	114
<i>Косуба Р. Б., Петрюк А. Є., Климович К. М.</i> (Чернівці) <b>ПРО ЩО СВІДЧИТЬ ФАРМАКОНАГЛЯД НА БУКОВИНІ</b>	101	<i>Казак Л. І., Гребельник А. І.</i> (Київ) <b>АНТАГОНІСТ КАЛЬЦІУ ФЕЛОДИПІН У КАРДІОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ</b>	114
<i>Пашинська О. С.</i> (Вінниця) <b>ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА АНТИКОНВУЛЬСИВНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ ТА ЙОГО КОНДЕНСОВАНИХ АНАЛОГІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ</b>	102	<i>Яковлева О. О., Семенов О. М.</i> (Вінниця) <b>ПОРІВНЯЛЬНА НЕФРОПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНИХ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ В ЩУРІВ У ГОСТРИЙ ПЕРІОД</b>	115
<i>Матюшкіна М. В.</i> (Одеса) <b>РОЗВИТОК ДЕПРИМУЮЧИХ ЕФЕКТІВ РІЗНОМЕТАЛЬНИХ (Mg, Co) БІС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТІВ (СТАНАТІВ)</b>	103	<i>Прискока А. О., Микитюк А. В.</i> (Київ) <b>НАНОЧАСТИНКИ СРІБЛА У ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙ, СПРИЧИНЕНИХ АНТИБІОТИКО-РЕЗИСТЕНТНИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ</b>	116
<i>Стечишин І. П., Посохова К. А.</i> (Тернопіль) <b>МАСОМЕТРИЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ Й КОРЕКЦІЇ ПРЕПАРАТАМИ КВЕРЦЕТИНУ</b>	104	<i>Геруш О. В., Яковлева Л. В., Леницька О. Б.</i> (Харків, Чернівці) <b>ВПЛИВ НОВИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ НА ПРОНИКНІСТЬ ЕРИТРОЦИТАРНИХ МЕМБРАН</b>	116
<i>Мамчур В. Й., Мархонь Н. О., Левих А. Е.</i> (Дніпропетровськ) <b>ВПЛИВ ПІРАЦЕТАМУ ТА РЕЗВЕРАТРОЛУ НА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ІНДУКОВАНОГО ВИСОКОФРУКТОЗНОЮ ДІЄТОЮ</b>	105	<i>Аль ШадатНурАльхуда Ахмад, Корытнюк Р. С., Давтян Л. Л.</i> (Київ) <b>МЕДИЦИНСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИОННО-АЦЕТАТНОГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА</b>	117
<i>Саєнко А. В.</i> (Вінниця) <b>ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ НАТРІЄВОЇ СОЛІ 3-(2-ОКСО-3-ФЕНІЛ-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С] ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ) ПРОПАНОВОЇ КИСЛОТИ ТА БЕМІТИЛУ НА ПОВЕДІНКОВО-ПОШУКОВІ РЕАКЦІЇ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОЇ ГІПОКІНЕЗІЇ</b>	106	<i>Хромильова О. В., Кучеренко Л. І., Беленічев І. Ф., Портна О. О., Растворов О. А.</i> (Запоріжжя) <b>ЩОДО СТВОРЕННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ З МЕТОЮ ЗМЕНШЕННЯ ПОБІЧНОЇ ДІЇ БАЗОВОГО ПРЕПАРАТУ</b>	118
<i>Худан-Цільо І. І., Корда М. М.</i> (Тернопіль) <b>ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРА ІNOS ПРИ КОНТАКТНОМУ ДЕРМАТИТІ</b>	107	<i>Горчакова Н. О., Нагорна Т. І.</i> (Київ) <b>ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕНЬ НАНОЧАСТИНОК МЕТАЛІВ У ПОЄДНАННІ З ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ</b>	119
<i>Савченкова Л. В., Афоніна Т. В.</i> (Луганськ) <b>ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ФІКСОВАНИХ КОМБІНАЦІЙ ГІПОТЕНЗИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ</b>	108	<i>Ющенко Т. І., Слюсар О. А., Ліман Н. С.</i> (Вінниця) <b>“ЦЕРАПЛАСТ-S” – ПЕРСПЕКТИВНИЙ ШЛЯХ ВВЕДЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ЧЕРЕЗ ШКІРУ</b>	119
<i>Посохова К. А., Олещук О. М., Черняшова В. В.</i> (Тернопіль) <b>НЕГАТИВНІ НАСЛІДКИ НЕНАЛЕЖНОГО ВИКОРИСТАННЯ АНАБОЛІЧНИХ СТЕРОЇДІВ</b>	109	<b>ПРОБЛЕМИ І ДОСВІД ВИКЛАДАННЯ БІОХІМІЇ, КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ ТА ФАРМАКОЛОГІЇ</b>	
<i>Бобирьов В. М., Почерняєва В. Ф., Дев'яткіна Т. О., Лимар Л. О.</i> (Полтава) <b>МЕДИКАМЕНТОЗНО-ІНДУКОВАНІ ГЕПАТОТОКСИЧНІ РЕАКЦІЇ ПРИ ПРОВЕДЕННІ РАДІОХІМІОТЕРАПІЇ</b>	110	<i>Горчакова Н. О.</i> (Київ) <b>УДОСКОНАЛЕННЯ ЯКОСТІ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ</b>	120
<i>Бердей Т. С., Кошова О. Ю.</i> (Тернопіль, Харків) <b>ДОСЛІДЖЕННЯ ЖОВЧОГІННОЇ ДІЇ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ ЧОРНОБРИВЦІВ У ІНТАКТНИХ ЩУРІВ</b>	111	<i>Князєва М. В.</i> (Харків) <b>СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОЦЕС ВИКЛАДАННЯ БІОХІМІЇ У ВИЩІЙ ШКОЛІ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ FEBS CONGRESS 2013–2014)</b>	121
<i>Посохова К. А., Вольська А. С., Шевчук О. О., Яремчук О. З.</i> (Тернопіль) <b>ЗМІНИ ГІСТОЛОГІЧНОЇ БУДОВИ ПЕЧІНКИ ПРИ ЇЇ УРАЖЕННІ ПАРАЦЕТАМОЛОМ І ПРИЗНАЧЕННІ ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ</b>	112	<i>Туманов В. А., Чекман І. С., Горчакова Н. О., Войтенко Г. М., Тимченко О. Г., Тимченко І. М., Яковлева І. Ю., Єсько Н. О.</i> (Київ) <b>НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ ХОЛІНЕРГІЧНИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО І СИНТЕТИЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ</b>	122
<i>Савченкова Л. В., Акімова М. С.</i> (Луганськ) <b>ОСОБЛИВОСТІ НЕБАЖАНИХ РЕАКЦІЙ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ</b>	113	<i>Колесниченко Г. Г., Коваленко О. Ю., Малишев С. Л.</i> (Дніпропетровськ) <b>АНАЛІЗ МОТИВАЦІЇ ЯК ФАКТОРА ОПТИМІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ВИВЧЕННІ МЕДИЧНИХ ДИСЦИПЛІН</b>	123
		<i>Дяченко В. Ю.</i> (Київ) <b>СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ СТУДЕНТАМ ЕЛЕКТИВНОГО КУРСУ “ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКІВ”</b>	123
		<i>Горчакова Н. О., Шумейко О. В., Савченко Н. В.</i> (Київ) <b>НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ</b>	124

# МЕХАНІЗМИ ДІЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

УДК 615.217.2.015:616.12-008.46-036.1]-053.9

О. В. Крайдашенко, О. О. Свинтозельський, О. О. Крайдашенко  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## ВІДДАЛЕНІ ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ЕФЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ СЕЛЕКТИВНОЇ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАДИ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ

У відкрите, когортне, контрольоване проспективне в паралельних групах із ретроспективним аналізом дослідження включено 94 хворих на хронічну ішемічну хворобу серця віком 65–90 років (середній вік  $(74,6 \pm 2,9)$  року) зі стабільним перебігом хронічної серцевої недостатності II–III функціональних класів (ФК, NYHA), фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ)  $\leq 45$  %. Хворі були рандомізовані в 3 групах. Пацієнти 1-ї групи ( $n=29$ ) одержували комплексну (базисну) терапію за допомогою пролонгованого нітрату (за потребою), антиагреганта, діуретика (за потребою), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, хворим 2-ї групи ( $n=34$ ) додатково призначали метопролол, хворим 3-ї групи ( $n=31$ ) – бісопролол. Титування Б-АБ проводили до максимально “комфортної” дози за запропонованими схемами. Спостереження тривало 18 місяців. До лікування, після клінічної стабілізації і через кожні 3 місяці пацієнтів обстежували згідно з протоколом: оцінювали клінічний стан хворих, вимірювали офісний артеріальний тиск, проводили тест із 6-хвилинною ходьбою, ехокардіографію, добове моніторування ЕКГ. У процесі спостереження летальних випадків і позапланових госпіталізацій з приводу маніфестації хронічної серцевої недостатності зареєстровано не було, відзначено однонаправлені позитивні зміни основних показників кардіогемодинаміки, приріст ФВ ЛШ становив 52,1 % ( $p < 0,05$ ) в 2-й групі та 62,5 % ( $p < 0,05$ ) в 3-й групі, достовірно знизилась середньодобова частота серцевих скорочень, відповідно, на 29,5 % ( $p < 0,01$ ) та 28,4 % ( $p < 0,05$ ). Збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби через 18 місяців склало 40,1 % в 2-й групі та 54,3 % ( $p < 0,05$ ) у 3-й групі. Застосування метопрололу і бісопрололу за запропонованими схемами дозування дозволило підвищити ефективність та безпеку лікування хронічної серцевої недостатності в осіб похилого і старечого віку, сприяло зменшенню ФК хронічної серцевої недостатності, збільшенню дистанції 6-хвилинної ходьби та приросту ФВ ЛШ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бета-адреноблокатори, хронічна серцева недостатність, похилий і старечий вік.

ВСТУП. Кількість осіб похилого і старечого віку постійно збільшується в сучасному суспільстві, що робить актуальною проблему здоров'я населення старшої вікової групи. Найбільш частою причиною захворюваності й смертності в цій віковій групі є серцево-судинні захворювання. Вони також займають перші місця серед причин госпіталізації, необхідності консультативної допомоги та щодо непрацездатності літніх людей. Аналіз етіологічної структури хронічної серцевої недостатності (ХСН) показує, що в осіб старших вікових груп найчастіше до порушення функції серця призводить ішемічна хвороба серця (ІХС). Її виявляють у 60–80 % пацієнтів із ХСН, старших 60 років [2–4].

Розуміння можливості ефективної фармакотерапії ХСН у старшій віковій групі дозволяє

переглянути традиційний погляд на безуспішність і виняткову “витратність” цієї категорії хворих. Лікування хворих похилого і старечого віку з ХСН, що приводить до зменшення клінічної симптоматики і поліпшення якості життя, може зменшувати витрати завдяки їх активній участі в житті суспільства. З цих позицій розробка і впровадження принципів раціонального ведення хворих із ХСН набувають нового сенсу [1].

Створення нових лікарських комбінацій препаратів з визначенням принципів їх застосування на тлі базисного лікування дозволить підвищити ефективність терапії ХСН, особливо у людей старшого віку. Це сприятиме зменшенню кількості ускладнень і рівня летальності від цієї патології в Україні.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У дослідження було включено 94 хворих на хронічну ІХС віком

65–90 років (середній вік (74,6±2,9) року) зі стабільним перебігом ХСН II–III функціональних класів (ФК, NYHA), фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) ≤45 %, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному, госпітальному відділенні Запорізької обласної клінічної лікарні. Діагноз ІХС підтверджувався задокументованим інфарктом міокарда та/або розвитком типових ангінозних нападів, наявністю епізодів ішемії міокарда при добовому моніторингу ЕКГ. Необхідними критеріями включення в дослідження слугували: вік >65 років, стабільна стенокардія I–III ФК згідно з класифікацією Канадського кардіологічного товариства, ФВ ≤45 %, базисна терапія протягом 14 днів, зокрема інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), діуретики (за необхідності), дезагреганти. В дослідження не включали пацієнтів із ХСН неішемічної етіології, нестабільним клінічним станом (інфаркт міокарда у попередні 6 місяців), гострим коронарним синдромом, систолічним артеріальним тиском (АТ) менше 100 мм рт. ст., атріовентрикулярною (AV) блокадою II–III ступенів, фібриляцією передсердь, інсулінозалежним цукровим діабетом, клінічно значущими ХОЗЛ та іншими тяжкими соматичними захворюваннями.

Дизайн дослідження: відкрите, когортне, контрольоване проспективне в паралельних групах із ретроспективним аналізом.

Дослідники суворо дотримувались усіх вимог, які ставлять до клінічних досліджень згідно з Гельсінською декларацією прав людини (1964) зі змінами від 2002 р., Конференцією по гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH), Конвенцією Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини, Конвенцією про права людини та біомедицину і законодавством України.

Хворі були рандомізовані в 3 групах. Пацієнти 1-ї групи (n=29) одержували комплексну (базисну) терапію за допомогою пролонгованого нітрату (кардікет у дозі 60–120 мг на добу per os за потребою), антиагреганта (аспірин у дозі 100 мг на добу per os), діуретика (фуросемід у дозі 60–880 мг на тиждень per os за

потребою), ІАПФ (еналаприлумалеат у дозі від 5–20 мг на добу per os). Хворим 2-ї групи (n=34) додатково до базисної терапії призначали метопрололтарат (“ЕгілокR”, “EGIS” Pharmaceuticals PLC, Угорщина, або “Корвітол”, “Berlin-Chemie AG”, Німеччина). Хворі 3-ї групи (n=31) додатково до базисної терапії отримували бісопролол (“Конкор”, “MerckKGaA”, Німеччина.)

Титрування Б-АБ проводили до максимально “комфортної” дози за такими схемами [2]:

– метопролол: 1–2 тиждень – 12,5 мг/добу, 3–4 тиждень – 18,75 мг/добу, 5–6 тиждень – 25 мг/добу, 7–8 тиждень – 31,25 мг/добу, 9–10 тиждень – 37,5 мг/добу, 11–12 тиждень – 50 мг/добу, 13–14 тиждень – 62,5 мг/добу, 15–16 тиждень – 75 мг/добу, 17–18 тиждень – 100 мг/добу;

– бісопролол: 1–2 тиждень – 1,25 мг/добу, 3–4 тиждень – 1,875 мг/добу, 5–6 тиждень – 2,5 мг/добу, 7–8 тиждень – 3,125 мг/добу, 9–10 тиждень – 3,75 мг/добу, 11–12 тиждень – 5,0 мг/добу, 13–14 тиждень – 6,25 мг/добу, 15–16 тиждень – 7,5 мг/добу, 17–18 тиждень – 10 мг/добу.

Адекватною клінічною відповіддю на титрування Б-АБ вважали відсутність таких проявів, як зниження систолічного АТ менше 90 мм рт. ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) <55 за хвилину, задишка у спокої або явне її посилення при звичайному фізичному навантаженні, епізоди задухи, ортопное.

Пацієнтів усіх груп порівнювали за клінічними показниками, які наведено в таблиці 1. Спостереження тривало 18 місяців.

До лікування, після клінічної стабілізації і через кожні 3 місяці пацієнтів обстежували згідно з протоколом: оцінювали клінічний стан хворих, вимірювали офісний АТ, проводили тест із 6-хвилинною ходьбою, ЕХО-КГ, добуве моніторування ЕКГ. Двомірну ЕХО-КГ виконували на апараті “MEGAS ESAOTE S.p.” (Італія) за узвичаєною методикою [5] у М- і В-режимах. Кінцево-діастолічні та кінцево-систолічні індекси лівого шлуночка оцінювали за методом Сімсона. Добове моніторування ЕКГ з наступною комп'ютерною обробкою даних за

Таблиця 1 – Клінічна характеристика обстежених хворих (M±m)

Показник	1-ша група (n=29)	2-га група (n=34)	3-тя група (n=31)
ФК ХСН за NYHA	2,48	2,52	2,53
ЧСС, уд. за 1 хв	89,86±1,23	88,8±1,08	90,27±1,14
Систолічний АТ, мм рт. ст.	139,5±2,02	137,8±1,22	138,7±1,1
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	83,76±1,49	82,14±0,73	83,3±0,68
ФВ, %	30,10±1,12	31,3±1,19	29,9±1,1
ДШХ, м	246,4±12,7	249,3±10,59	240,9±11,8

допомогою системи добового моніторингу "DiaCard II" (АТ "Сольвейг", Україна), аналіз здійснювали згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України 2011 р.

Отримані в результаті досліджень дані опрацьовували стандартними методами варіаційної статистики за допомогою пакета прикладних програм "SPSS".

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** У процесі спостереження летальних випадків і позапланових госпіталізацій з приводу маніфестації ХСН зареєстровано не було. Із застосуванням комплексної терапії та з використанням Б-АБ за запропонованими схемами титрування поліпшувалась клінічна картина ХСН. ФК ХСН зменшився з  $2,48 \pm 0,1$  до  $1,84 \pm 0,13$  в 1-й групі, з  $2,52 \pm 0,08$  до  $1,38 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ) в 2-й групі та з  $2,53 \pm 0,06$  до  $1,33 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ) в 3-й групі.

Зміни показників кардіогемодинаміки під впливом комплексної терапії та терапії, що

включає метопролол або бісопролол, у хворих із ХСН похилого і старечого віку наведено в таблиці 2.

Порівнюючи між собою 2-гу і 3-тю групи, слід зазначити, що відбулися однонаправлені позитивні зміни ( $p < 0,05$ ) основних показників кардіогемодинаміки. Приріст ФВ склав  $52,1\%$  ( $p < 0,05$ ) у групі, яка отримувала додатково метопролол, та  $62,5\%$  ( $p < 0,05$ ) у групі, що отримувала додатково бісопролол.

Динаміку показників добового моніторингу ЕКГ під впливом комплексної терапії та терапії, що включає метопролол або бісопролол, у хворих із ХСН похилого і старечого віку наведено в таблиці 3.

Слід зазначити, що приймання метопрололу та бісопрололу на фоні базисної терапії супроводжувалося поступовим достовірним зниженням середньодобової ЧСС, відповідно, на  $29,5\%$  ( $p < 0,01$ ) та  $28,4\%$  ( $p < 0,05$ ). В 2-й та 3-й групах мало місце достовірне зменшення

Таблиця 2 – Зміни показників кардіогемодинаміки під впливом комплексної терапії та терапії, що включає метопролол або бісопролол

Показник	Група	До лікування	6 місяців	9 місяців	18 місяців
ЧСС, уд. за 1 хв	1-ша	$89,9 \pm 1,23$	$81,2 \pm 0,94$	$82,7 \pm 1,07$	$82,4 \pm 1,2$
	2-га	$88,7 \pm 1,08$	$71,9 \pm 0,89^{\#}$	$66,4 \pm 0,9^{\#}$	$62,1 \pm 1,1^{\#}$
	3-тя	$90,3 \pm 1,14$	$73,5 \pm 0,83^{\#}$	$68,1 \pm 0,9^{\#}$	$64,7 \pm 0,7^{\#}$
Систолічний АТ, мм рт. ст.	1-ша	$139,5 \pm 2,0$	$119,7 \pm 0,3^{\#}$	$121,9 \pm 0,48$	$122,1 \pm 0,5$
	2-га	$137,8 \pm 1,2$	$121,7 \pm 0,6^{\#}$	$121,2 \pm 0,6^{\#}$	$121,4 \pm 0,4$
	3-тя	$138,7 \pm 1,1$	$121,3 \pm 0,5^{\#}$	$120,4 \pm 0,6^{\#}$	$119,6 \pm 0,5^{\#}$
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	1-ша	$83,8 \pm 1,49$	$72,5 \pm 0,48^{\#}$	$73,9 \pm 0,56$	$72,6 \pm 0,43$
	2-га	$82,1 \pm 0,73$	$75,6 \pm 0,44^{\#}$	$74,8 \pm 0,39^{\#}$	$73,2 \pm 0,4^{\#}$
	3-тя	$83,3 \pm 0,68$	$75,0 \pm 0,44^{\#}$	$73,9 \pm 0,44^{\#}$	$71,7 \pm 0,36^{\#}$
ФВ, %	1-ша	$30,1 \pm 1,12$	$38,27 \pm 1,39$	$37,09 \pm 1,27$	$38,1 \pm 1,27^{\#}$
	2-га	$31,3 \pm 1,19$	$41,59 \pm 1,21^{\#}$	$45,1 \pm 1,13^{\#}$	$47,6 \pm 1,1^{\#}$
	3-тя	$29,9 \pm 1,1$	$42,69 \pm 1,11^{\#}$	$47,77 \pm 0,8^{\#}$	$48,6 \pm 0,9^{\#}$

Примітка. Тут і в наступній таблиці:  $\#$  –  $p < 0,05$  порівняно з початковим рівнем у межах групи.

Таблиця 3 – Динаміка показників добового моніторингу ЕКГ

Показник	Група	До лікування	6 місяців	9 місяців	18 місяців
ЧСС, уд. за 1 хв	1-ша	$89,9 \pm 1,23$	$81,2 \pm 0,9$	$82,7 \pm 1,07$	$82, \pm 1,2$
	2-га	$88,7 \pm 1,08$	$71,9 \pm 0,89^{\#}$	$66, \pm 0,9^{\#}$	$62,1 \pm 1,1^{\#}$
	3-тя	$90,3 \pm 1,1$	$73,5 \pm 0,83^{\#}$	$68,1 \pm 0,9^{\#}$	$6,7 \pm 0,7^{\#}$
Поодинокі ШЕ за добу	1-ша	$08, \pm 11,1$	$352,1 \pm 11,$	$351,2 \pm 1,2$	$30,1 \pm 12,1$
	2-га	$10,2 \pm 12,8$	$9,1 \pm 7,2^{\#}$	$0,2 \pm 3,2^{\#}$	$36,1 \pm 2,^{\#}$
	3-тя	$13,3 \pm 13,7$	$93,1 \pm 8,^{\#}$	$52,2 \pm ,18^{\#}$	$8,1 \pm 3,16^{\#}$
Парні СЕ за добу	1-ша	$13,2 \pm 1,6$	$12,7 \pm 1,$	$12,7 \pm 1,1$	$11,2 \pm 1,1$
	2-га	$12,9 \pm 1,8$	$2,7 \pm 0,86^{\#}$	$1,2 \pm 0,09^{\#}$	$1,1 \pm 0,06^{\#}$
	3-тя	$13,2 \pm 1,3$	$3,7 \pm 0,97^{\#}$	$1,3 \pm 0,16^{\#}$	$1,23 \pm 0,12^{\#}$
ШЕВГ за добу	1-ша	$102,9 \pm ,89$	$86,6 \pm 1,5^{\#}$	$88,1 \pm 1,1$	$82,3 \pm 3,2$
	2-га	$101,2 \pm 5,8$	$7,6 \pm 1,2^{\#}$	$2, \pm 1,12^{\#}$	$2,2 \pm 1,1^{\#}$
	3-тя	$106,7 \pm 6,01$	$9,6 \pm 2,1^{\#}$	$,1 \pm 1,7^{\#}$	$3,6 \pm 1,2^{\#}$
ПСТ за добу	1-ша	$5,1 \pm 1,2$	$3,6 \pm 1,2^{\#}$	$3,8 \pm 1,3$	$3,7 \pm 1,16$
	2-га	$,9 \pm 2,58$	$1,6 \pm 1,38^{\#}$	$1,1 \pm 0,9^{\#}$	$0,9 \pm 0,8^{\#}$
	3-тя	$5,1 \pm 2,21$	$1,8 \pm 1,1^{\#}$	$1, \pm 0,67^{\#}$	$1,2 \pm 0,7^{\#}$
ПШТ за добу	1-ша	$2, \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,12$	$2,2 \pm 0,17$	$2,1 \pm 0,1$
	2-га	$2,5 \pm 0,3$	$0, \pm 0,16^{\#}$	$0,1 \pm 0,02^{\#}$	$0,1 \pm 0,01^{\#}$
	3-тя	$2, \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,19^{\#}$	$0,2 \pm 0,0^{\#}$	$0,2 \pm 0,03^{\#}$



кількості поодиноких та парних СЕ, а також поодиноких, парних ШЕ високої градації за Lowp і пароксизмів синусової та шлуночкової тахікардії порівняно з групою, яка отримувала базисну терапію.

Зміни в дистанції 6-хвилинної ходьби наведено на рисунку.

В усіх групах зафіксовано збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби, яка зростала при продовженні приймання бета-адреноблокаторів. Збільшення дистанції через 18 місяців склало 54,3 % ( $p < 0,05$ ) в групі, яка отримувала додатково бісопролол, та 40,1 % ( $p < 0,05$ ) в групі, що отримувала метопролол.

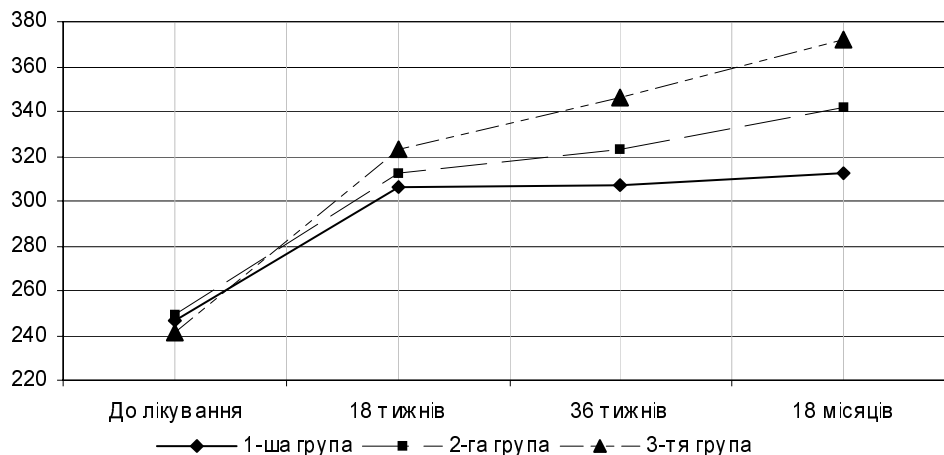


Рис. Динаміка дистанції 6-хвилинної ходьби під впливом комплексної терапії та терапії, що включає метопролол або бісопролол, у хворих із ХСН похилого і старечого віку (\* –  $p < 0,05$ ).

**ВИСНОВКИ.** Застосування метопрололу і бісопрололу за запропонованими схемами дозування дозволило підвищити ефективність та безпеку лікування хронічної серцевої недостатності в осіб похилого і старечого віку. Ефект бета-адреноблокаторів у хворих із ХСН пов'язують з основним механізмом дії цих препаратів – блокадою надмірної активності симпатичної нервової системи і гіперкатехоламінемії, що є важливими факторами формування та прогресування дисфункції лівого шлуночка. Одним із чинників позитивного тера-

певтичного ефекту метопрололу і бісопрололу стало зменшення ЧСС, значно підвищеної на початку спостереження, що, у свою чергу, покращує подальший прогноз у пацієнтів цієї категорії. Застосування бета-адреноблокаторів сприяло збільшенню дистанції 6-хвилинної ходьби у хворих із ХСН похилого і старечого віку, що, у свою чергу, підвищує можливості адаптації даного контингенту хворих. А приріст ФВ ЛШ під впливом тривалої блокади бета-адренорецепторів може бути наслідком безпосереднього захисного ефекту бета-адреноблокаторів на кардіоміоцити.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беловол А. Н. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого возраста / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Мистецтво лікування. – 2011. – № 5, 6. – С. 54–60.
2. Пат. 14511 Україна, МПК 2006 А 61К 31/00. Спосіб лікування серцевої недостатності у хворих похилого і старечого віку / Крайдашенко О. В., Свинтозельський О. О. – № u 2005 11353 ; заявл. 30.11.05 ; опубл. 15.05.06, Бюл. № 5.
3. Gheorghide M. Chronic heart failure in the United States. A manifestation of coronary artery disease / M. Gheorghide, Bonow R. O. // Circulation. – 1998. – **97**. – P. 282–289.
4. Marcassa C. Assessment of cardiac asynchrony by radionuclide phase analysis: Correlation with ventricular function in patients with narrow or prolonged QRS interval / C. Marcassa, R. Campini, E. Verna // Eur. J. of Heart Failure. – 2007. – **9**. – P. 484–490.
5. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // J.A.S.E. – 2005. – **18**. – P. 1440–1459.

## ОТДАЛЕННЫЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАДЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

### Резюме

В открытое, когортное, контролируемое проспективное в параллельных группах с ретроспективным анализом исследование включено 94 больных хронической ишемической болезнью сердца в возрасте 65–90 лет (средний возраст  $(74,6 \pm 2,9)$  лет) со стабильным течением хронической сердечной недостаточности II–III функциональных классов (ФК, NYHA), фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\leq 45\%$ . Больные были рандомизированы в 3 группы. Пациенты 1-й группы ( $n=29$ ) получили комплексную (базисную) терапию с помощью пролонгированного нитрата (по необходимости), антиагреганта, диуретика (по необходимости), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, больным 2-й группы ( $n=34$ ) дополнительно назначали метопролол, больным 3-й группы ( $n=31$ ) – бисопролол. Титрование Б-АБ проводили до максимально “комфортной” дозы по предложенным схемам. Наблюдение длилось 18 месяцев. До лечения, после клинической стабилизации и через каждые 3 месяца пациентов обследовали согласно протокола: оценивали клиническое состояние больных, измеряли офисное артериальное давление, проводили тест с 6-минутной ходьбой, эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ. В процессе наблюдения летальных исходов и внеплановых госпитализаций по поводу манифестации хронической сердечной недостаточности зарегистрировано не было, отмечено однонаправленные позитивные изменения основных показателей кардиогемодинамики, прирост ФВ ЛЖ составил  $52,1\%$  ( $p < 0,05$ ) во 2-й группе и  $62,5\%$  ( $p < 0,05$ ) в 3-й группе, достоверно снизилась среднесуточная частота попрачек сердца, соответственно, на  $29,5\%$  ( $p < 0,01$ ) и  $28,4\%$  ( $p < 0,05$ ). Увеличение дистанции 6-минутной ходьбы через 18 месяцев составило  $40,1\%$  во 2-й группе и  $54,3\%$  ( $p < 0,05$ ) в 3-й группе. Применение метопролола и бисопролола по предложенным схемам дозирования позволило повысить эффективность и безопасность лечения хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого и старческого возраста, способствовало уменьшению ФК хронической сердечной недостаточности, увеличению дистанции 6-минутной ходьбы и увеличению ФВ ЛЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бета-адреноблокаторы, хроническая сердечная недостаточность, пожилой и старческий возраст.

O. V. Kraydashenko O. O. Svyntozelsky, O. O. Kraydashenko  
ZAPORIZHZHYA STATE MEDICAL UNIVERSITY

## LATE PHARMACODYNAMIC EFFECTS OF SELECTIVE BETA-ADRENERGIC BLOCKING OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN AGED AND GERIATRIC PATIENTS

### Summary

In an open cohort, prospective, controlled, parallel-group retrospective analysis study included 94 patients with chronic ischemic heart disease at the age of 65–90 years (mean age  $(74.6 \pm 2.9)$  years) with stable chronic heart failure II–III functional class (FC, NYHA) and left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 45\%$ . Patients were randomized in 3 groups. Group 1 ( $n=29$ ) received a comprehensive (basic) therapy with long-acting nitrates (if necessary), antiplatelet agent, a diuretic (if necessary), an ACE inhibitor. In group 2 ( $n=34$ ) metoprolol was additionally administered. In group 3 ( $n=31$ ) bisoprolol was additionally given. Titration of B-AB was carried out to the maximum “comfortable” dose titration with the proposed schemes. Study were performed 18 months. Before treatment, after clinical stabilization and every 3 months, patients were examined using the protocol: the clinical conditions of the patients were evaluated, office AP was measured, test with a 6-minute walk, echocardiography, ambulatory ECG monitoring were performed. In the process of monitoring, deaths and unplanned hospitalization because of heart failure manifestations have not been recorded, there have been positive changes in the unidirectional indicators of cardiac hemodynamics, increase ejection fraction that was  $52.1\%$  ( $p < 0.05$ ) in group 2, and  $62.5\%$  ( $p < 0.05$ ) in group 3, average heart rate was significantly reduced, for  $29.5\%$  ( $p < 0.01$ ) and  $28.4\%$  ( $p < 0.05$ ) respectively. Increasing the distance of a 6-minute walk at 18 months was  $40.1\%$  in group 2, and  $54.3\%$  ( $p < 0.05$ ) in group 3. Metoprolol and bisoprolol due to the proposed dosing regimen allowed to increase the effectiveness and safety of treatment of chronic heart failure in aged and geriatric patients, helped to reduce CHF FC, increased distance of a 6-minute walk, and LVEF.

KEY WORDS: beta-blockers, chronic heart failure, aged and geriatric patients.

Отримано 18.07.14

Адреса для листування: О. В. Крайдашенко, Запорізький державний медичний університет, проспект Маяковського, 26, Запоріжжя, 69035, Україна.

**ВПЛИВ ПРЕВАЛІНУ НА ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА СЕЗОННИЙ  
АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ**

*Застосування преваліну позитивно впливає на перебіг сезонного алергічного риніту, що підтверджується клініко-лабораторними й імунологічними показниками та є ефективним захистом від контакту з алергеном.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** сезонний алергічний риніт, превалін, імунологічні показники.

**ВСТУП.** Алергія – глобальна медико-соціальна проблема. За даними різних джерел, частота алергічних захворювань у різних країнах досягає 25–40 % всього населення та зростає з кожним роком [3, 6, 7]. Приблизно кожні 10 років кількість хворих з різними формами алергії подвоюється. У структурі алергопатології до найбільш поширених захворювань належить алергічний риніт (АР). За даними деяких авторів, поширеність варіює від 4 до 32 %. Навіть легкі та нетривалі симптоми АР проявляють небажану дію на психологічний стан і соціальне життя людей, а також обмежують їх професійну діяльність.

Сезонний алергічний риніт (САР), або поліноз, – це захворювання, що характеризується алергічним запаленням слизової оболонки порожнини носа, викликане етіологічно-значимим алергеном. Йому властива сезонність, симптоми розвиваються в певну пору року та зумовлені контактом з пилом рослин. У нашій кліматичній зоні відмічають три регіональних піки маніфестації симптомів полінозу: весняний, літній, літньо-осінній.

Тактика лікування САР включає три напрямки: елімінаційні заходи, фармакотерапію (локальну і системну) та алергеноспецифічну імунотерапію.

На сьогодні відносно останніх двох позицій розроблено достатню кількість рекомендацій [2, 4]. Водночас фармакологічні препарати, поряд із клінічною ефективністю, мають ряд побічних ефектів, що лімітують їх використання у певних груп пацієнтів. Що стосується елімінаційних заходів, то рекомендації у програмних документах відсутні. Елімінація, або видалення, причинно-значимих алергенів належить до

© Л. А. Муляр, В. М. Бобирьов, Т. А. Петрова, Г. Ю. Островська, 2014.

етіопатогенетичних методів лікування алергії. Особливу увагу цим заходам необхідно приділяти в тих ситуаціях, коли існують серйозні обмеження для приймання фармакологічних препаратів (вагітність, ранній вік, наявність супутньої патології). Проте обмежити контакт з алергенами (пилок рослин, побутові алергени і под.) не завжди можливо. У зв'язку з цим, дуже актуальні в сучасній алергології альтернативні методи терапії і профілактики САР насамперед спрямовані на створення бар'єру, який перешкоджає контакту та дії алергенів на слизову оболонку носоглотки. Серед сучасних засобів медичного призначення, використовуваних для лікування і профілактики САР, викликає інтерес препарат "Превалін" виробництва "ІнКьюфарм Юроп ЛТД" (Німеччина).

Превалін – це гелеподібний назальний спрей для місцевого застосування, який забезпечує обмеження контакту з етіологічно-значимими алергенами та запобігає розвитку алергічної реакції, зокрема САР.

При дослідженні ефективності преваліну в літературі ми знайшли дані лише про динаміку суб'єктивних симптомів у хворих на АР і зміни рівня еозинофілів у периферичній крові, але доказових лабораторних результатів про вплив препарату на системний та місцевий імунітет немає [1, 5].

Метою даного дослідження була оцінка ефективності препарату "Превалін" та його впливу на імунологічний стан хворих на САР.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Обстежено та проліковано 63 хворих на САР, зумовлений сенсibiliзацією до пилку дерев, злаків, бур'янів, персистувального середньотяжкого перебігу з клінічною реалізацією у вигляді риноринітального синдрому з давністю

захворювання від 2 до 5 років, без супутньої соматичної патології. Вік пацієнтів – від 17 до 46 років. Усім хворим було призначено фармакотерапію, що включала інтраназальні глюкокортикостероїди (інГКС) по 1 дозі у кожний носовий хід 2 рази на добу та неседативний антигістаміновий препарат 1 раз на добу. Додатково до базисної терапії 52/63 (1-ша група) пацієнти отримували превалін (1 доза в кожний носовий хід 3 рази на день); 11/63 (2-га група) хворих одержували лише базисну терапію. Тривалість спостереження для кожної групи хворих на САР склала 30 днів.

Усім хворим, крім загальноклінічних та біохімічних аналізів, призначали огляд ЛОР-лікаря з рентгенологічним дослідженням додаткових пазух носа, риноцитограму, назальну пікфлуометрію, консультацію офтальмолога. Пацієнтам проводили імунологічну та алергологічну діагностику, що включала скарифікаційні шкірні тести, імунограму, загальний і специфічний IgE. Визначали рівень sIgA у виділеннях з носа. Отримані результати обробляли

статистично. Різницю між групами оцінювали за допомогою парного t-тесту Стьюдента. Різницю вважали достовірною при  $p \leq 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Серед 63 пацієнтів з діагнозом САР було 38 (60,32 %) жінок і 25 (39,68 %) чоловіків. При алергологічному обстеженні в усіх хворих (100 %) виявлено атопію до пилоквіх алергенів, причинно-значимими алергенами були: пилок дерев – 13 пацієнтів (20,63 %), пилок злакових трав – 21 пацієнт (33,33 %), пилок бур'янів – 27 пацієнтів (42,86 %).

Основними показниками терапевтичної ефективності були: динаміка симптомів АР (закладеність носа, чхання, ринорея, стікання слизу по задній стінці глотки; гіперемія слизової оболонки, набряк слизової оболонки носа за даними передньої риноскопії). Ефективність лікування також визначали відповідно до позитивної динаміки клініко-лабораторних показників, які оцінювали за чотирибальною системою (табл. 1).

Таблиця 1 – Динаміка клінічних проявів сезонного алергічного риніту в ході лікування преваліном

Показник якості лікування	Група хворих			
	1-ша (n=52/63)		2-га (n=11/63)	
	кількість хворих	%	кількість хворих	%
Відмінний	20	38,46	2	18,18
Добрий	29	55,77	6	54,55
Без змін	3	5,77	2	18,18
Негативний	0	0	1	9,09

Серед пацієнтів 1-ї групи, які отримували превалін у комплексній терапії, 27 хворих відмічали покращення вже на 2 день лікування у вигляді зменшення закладеності носа і слизових виділень. У середньому на 10 день лікування після досягнення повного терапевтичного ефекту об'єм базисної терапії зменшували за рахунок зменшення кратності або відміни інГКС та антигістамінових препаратів. У цій групі 18 пацієнтів (34,62 %) повністю відмовились приймати інГКС та антигістамінові препарати протягом 1–2 тижнів від початку лікування і застосовували превалін у монотерапії до кінця дослідження. 38 (73,08 %) хворих зменшили базисну терапію на фоні приймання преваліну, 3 (5,77 %) продовжили використовувати превалін у комплексній терапії. При порівнянні двох груп можна відмітити, що за умов включення в базисну терапію преваліну терапевтичний ефект наставав на 2 дні швидше. У контрольній групі один пацієнт потребував додаткового застосування деконгестантів та антилейкотрієнових препаратів.

У 48 (76,19 %) пацієнтів обох груп виявлено еозинофілію в периферичній крові, середні показники еозинофілії становили (7,12±2,6) %. У 42 (66,67 %) хворих обох груп було відзначено підвищений вміст еозинофілів у риноцитограмі, середні показники кількості еозинофілів склали (8,7±3,2) %. У результаті лікування в 9 пацієнтів 1-ї групи зберігався підвищений рівень еозинофілів у периферичній крові, у 3 пацієнтів – збільшення еозинофілів у риноцитограмі. При цьому лише у 3 хворих контрольної групи збереглась еозинофілія в крові та риноцитограмі. Це, найімовірніше, пов'язано з тим, що пацієнти 1-ї групи відміняли або значно зменшували приймання інГКС та антигістамінових препаратів на відміну від хворих 2-ї групи, які приймали вказані препарати протягом усього курсу лікування.

До лікування в усіх хворих виявлено істотні зміни субпопуляційного співвідношення клітин: підвищення CD<sub>4</sub> і зниження CD<sub>8</sub> лімфоцитів порівняно з нормою. Середнє значення імунорегуляторного індексу як одного з ключових

чових інтегральних показників імунітету підвищилось, що свідчило про вираження алергічного процесу. Одночасно спостерігали значну активацію гуморальної ланки імунітету:

збільшення пропорції антитілопродукуючих CD<sub>22</sub> і значне підвищення IgE. Крім цього, мало місце збільшення sIgA в назальному секреті (табл. 2).

Таблиця 2 – Зміна показників імунітету в процесі лікування преваліном

Показник	1-ша група		2-га група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
CD <sub>4</sub> , %	50,94±12,9	39,87±11,18*	49,39±13,06	42,75±12,94
CD <sub>8</sub> , %	17,06±9,02	19,82±9,13*	18,81±9,63	18,21±9,46
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	2,99±1,21	2,01±1,17*	2,63±0,99	2,3±0,93
CD <sub>22</sub> , %	39,5±10,35	36,14±11,88*	39,38±12,22	25,23±10,86*
IgE, МО/мл	281,83±98,18	183,76±93,53*	265,73±112,21	196,87±97,94
sIgA, мг/л	18,71±7,37	15,43±6,78	17,83±6,49	16,26±5,83

У результаті лікування ми спостерігали зміни субпопуляцій Т-лімфоцитів (зниження CD<sub>4</sub> і підвищення CD<sub>8</sub>), статистично достовірні лише в 1-й групі, що є показником зменшення активності алергічного процесу. Мали місце зниження активації гуморальної ланки імунітету – зменшення CD<sub>22</sub> і поєднана з ним зміна дисбалансу фракції імуноглобулінів – зменшення IgE (як показника атопії), проте статистично достовірну нормалізацію IgE спостерігали лише у хворих, які отримували терапію преваліном. Важливим показником була практична нормалізація sIgA в назальному секреті у результаті лікування, однак більш значима в 1-й групі.

**ВИСНОВКИ.** 1. Пацієнти, які отримували превалін, відмічали покращення вже на 2 день лікування у вигляді зменшення закладеності носа та слизових виділень.

2. У 1-й групі 34,62 % пацієнтів повністю відмовились від приймання інГКС та антигістамінових препаратів протягом 1–2 тижнів від початку лікування і застосовували превалін у монотерапії до кінця дослідження. 73,08 %

хворих зменшили базисну терапію на фоні приймання преваліну, 5,77 % – продовжили використовувати превалін у комплексній терапії.

3. У результаті лікування преваліном спостерігали модуляцію імунної відповіді у вигляді зниження алергічної реакції. Мали місце зниження CD<sub>4</sub> і підвищення CD<sub>8</sub>, зменшення активації гуморальної ланки імунітету та поєднаний з ним дисбаланс IgE. Важливим показником є практична нормалізація sIgA в назальному секреті внаслідок лікування.

4. Превалін можна застосовувати як у комплексній терапії, так і в монотерапії САР. Включення препарату в комплексну терапію САР сприяє посиленню та більш швидкому досягненню клінічного ефекту базисної терапії САР і знижує потребу в додатковому призначенні фармакотерапії. Встановлено, що превалін є ефективним захистом від контакту алергену з шоківим органом (слизовою оболонкою носової порожнини) та може бути рекомендованим до застосування при лікуванні САР різного ступеня тяжкості.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Геппе Н. А. Новое в профилактике и терапии сезонных аллергических ринитов / Н. А. Геппе, М. Н. Снегоцкая, О. Ю. Конопелько // Лечащий врач. – 2012. – № 1. – С. 39–42.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA Пересмотр 2011 г.) / пер. с англ. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
3. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – Одесса : Астро-Принт, 1999. – 826 с.
4. Лолора Г. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Лолора, Т. Фишера, Д. Адельмана. – М. : Практика, 2000.

5. Эффективность и безопасность спрея “Превалин” в терапии аллергического ринита / А. А. Цыпкина, Л. В. Лусс, С. В. Царев [и др.] // Росс. аллергол. журн. – 2012. – № 5. – С. 55–59.
6. The minimal clinically important difference in allergic rhinitis / M. Barnts, S. Vaidyanathan, Williamson, P. Lipworth // Clin. Exp. Allergy. – 2010. – P. 242–250.
7. The upper airway response to pollen is enhanced by exposure to combustion particulars is human experimental challenge study / R. Hauser, T. M. Rise, G. G. Krishna [et. al.] // Environmental Health Perspectives. – 2003. – 111. – P. 472–477.

Л. А. Муляр, В. Н. Бобырев, Т. А. Петрова, Г. Ю. Островская  
УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ, ПОЛТАВА

## ВЛИЯНИЕ ПРЕВАЛИНА НА ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ СЕЗОННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

### Резюме

*Применение превалина положительно влияет на течение сезонного аллергического ринита, что подтверждается клинико-лабораторными и иммунологическими показателями и является эффективной защитой от контакта с аллергеном.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **сезонный аллергический ринит, превалин, иммунологические показатели.**

L. A. Mulyar, V. M. Bobryov, T. A. Petrova, H. Yu. Ostrovska  
UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA

## INFLUENCE OF PREVALIN ON IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS

### Summary

*Application of prevalin positively influences on patients with seasonal rhinitis that is confirmed by clinical and immunological indexes and is effective in protecting of allergen.*

KEY WORDS: **seasonal allergic rhinitis, prevalin, immunological indexes.**

Отримано 02.07.14

Адреса для листування: Л. А. Муляр, Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, Полтава, 36024, Україна.

**РИЗИКИ ВИНИКНЕННЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ  
БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ У ПРОФЕСІЙНОМУ СПОРТІ**

*Однією з актуальних проблем, які гостро постають на сьогодні у професійному спорті, є застосування спортсменами допінгів. Дана публікація висвітлює медико-біологічні аспекти використання бета-адреноблокаторів як допінгів у певних видах спорту, обґрунтовує необхідність їх обмеженого застосування внаслідок ризику розвитку побічних реакцій.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** бета-адреноблокатори, побічні реакції, спорт, допінг.

Сучасний спорт диктує нові, надзвичайно високі вимоги, які пов'язані з постійним зростанням спортивних досягнень, підвищеним фізичним навантаженням при тренуваннях, нервовим напруженням під час змагань, які іноді бувають на межі людських можливостей. Це, як наслідок, слугує передумовою для пошуку і впровадження у спортивну практику фармакологічних засобів, здатних підвищити стійкість та опірність організму, які допомагають зняти напруження і попередити нервові зриви, прискорюють процес відновлення, підвищують працездатність та дозволяють у майбутньому досягати високих спортивних результатів. Однією з груп таких препаратів є бета-адреноблокатори. Ці засоби застосовують у медичній практиці протягом багатьох років завдяки поєднанню в них потужних антиангінальних, антиаритмічних та антигіпертензивних властивостей [6]. За останні 40 років було синтезовано понад 100 препаратів із групи бета-адреноблокаторів ( $\beta$ -АБ), проте на сьогодні в клініці використовують близько 30 препаратів [7, 11].

Бета-адреноблокатори класифікують переважно за трьома важливими ознаками: селективністю, внутрішньою симпатоміметичною активністю та розчинністю у ліпідах [2].  $\beta$ -АБ – це препарати, які блокують переважно  $\beta_1$ -адренорецептори (атенолол, метопролол, талінолол, бісопролол, бетаксол, небівол, або  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -адренорецептори (анаприлін, надолол, окспренолол);  $\beta$ -АБ з  $\alpha$ -блокуючими властивостями (лабеталол, карведилол).

Вважають, що бета-адреноблокатори можуть покращувати спортивні результати,

особливо у тих видах спорту, де вирішальними чинниками є точність і твердість рук (наприклад, стрільба), шляхом зниження ступеня збудження, зменшення частоти серцевих скорочень та тремтіння рук, які відчувають спортсмени безпосередньо перед стартом. Обмеження на використання цих препаратів як допінгів уперше ввели у 1985 році, оскільки спортсмени застосовували їх для покращення результатів у стрільбі й сучасному п'ятиборстві на Олімпійських іграх 1984 року. Використання бета-блокаторів як у змагальний, так і в позазмагальний період заборонене в таких видах спорту, як: автоспорт (FIA); більярдний спорт (усі дисципліни) (WCBS); гольф (IGF); дартс (WDF); лижний спорт/сноуборд (FIS) (стрибки на лижах, фрістайл акробатика/хаф-пайп, сноуборд хаф-пайп/біг ейр); стрільба (ISSF, IPC) (заборонені постійно); стрільба з лука (WA) (заборонені постійно) [1, 3, 9, 10]. Їх включило у список Всесвітнє антидопінгове агентство (ВАДА).

Загалом  $\beta$ -АБ переносяться добре, проте їх повторне застосування, особливо у високих дозах, може викликати серйозні побічні ефекти. Побічні реакції  $\beta$ -АБ відповідно до органів можуть проявлятися розладами серцево-судинної системи, метаболічними змінами, ураженням дихальної та сечостатевої систем, порушеннями з боку центральної нервової системи, алергічними реакціями та ін. [4].

Зміни з боку серцево-судинної системи найбільш притаманні всім бета-адреноблокаторам і найчастіше характеризуються порушенням функції синусового та атріовентрикулярного вузлів, зменшенням автоматизму, зниженням серцевого викиду, виникненням або

посиленням проявів серцевої недостатності. При тривалому застосуванні препарати здатні знижувати артеріальний тиск, проте зазначені побічні ефекти менш виражені при використанні селективних  $\beta_1$ -АБ [4, 5].

Доведено, що ризик розвитку метаболічних порушень особливо високий у разі приймання неселективних бета-блокаторів на тлі цукрового діабету, що призводить до підвищення чутливості до дії гіпоглікемізуючих препаратів і розвитку гіпоглікемії.

До найбільш значущих негативних впливів бета-блокаторів, які здатні спричинити розвиток тяжких ускладнень з боку дихальної системи, можна віднести наявність супутніх захворювань, особливо бронхіальної астми в анамнезі, яку слід розглядати як протипоказання до застосування неселективних  $\beta$ -АБ.

При застосуванні бета-блокаторів з боку центральної нервової системи спостерігаються розлади (запаморочення, головний біль, зниження уваги, втомлюваність, рідко – відчуття тривоги, депресія, дисфорія, порушення сну), які менш поширені при використанні гідрофільних засобів. Найбільш часто це відзначають при застосуванні анаприліну таметопрололу [8]. Бета-адреноблокатори також здатні викликати синдром Рейно.

Зміни з боку шлунково-кишкового тракту є типовою ознакою побічної реакції, характерної для  $\beta$ -АБ. Часті клінічні прояви: відчуття важкості у надчеревній ділянці, нудота, блювання, метеоризм, пронос, закреп, рідше виникає тяжке ураження печінки [8].

Звертає на себе увагу той факт, що використання бета-адреноблокаторів, особливо ліпофільних препаратів, може викликати або посилювати імпотенцію та втрату лібідо [4, 8].

Одним із найважливіших факторів ризику, що впливають на розвиток побічних реакцій, є одночасне використання декількох препаратів, що значно підвищує ризик їх фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії і призводить до виникнення неочікуваних побічних ефектів.

Враховуючи вищесказане, можна зробити висновок про те, що використання бета-адреноблокаторів у низьких дозах асоціюється з меншим ризиком виникнення побічних реакцій, проте важливо, що всі без винятку  $\beta$ -АБ здатні зумовити розвиток побічних реакцій, особливо, якщо це стосується застосування їх у максимальних дозах.

Таким чином, поінформованість спортсмена може запобігти розвитку негативних впливів на результативність у тих видах спорту, що вимагають швидкої реакції та високої координації рухів, дозволить запобігти появі незворотних змін стану здоров'я, скажімо таких, як пригнічення функції серцево-судинної системи. Отже, використання препаратів, які належать до допінгових і заборонені на сьогодні для використання у спорті, не повинні бути рекомендовані, оскільки це не тільки порушує етичні принципи спорту, але й становить небезпеку для здоров'я та життя спортсмена.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Всесвітній антидопінговий Кодекс. Заборонений список 2014. Міжнародний стандарт /<http://www.velosport.org.ua/antidoping/2014.doc>

2. Жарінов О. Антигіпертензивна терапія  $\beta$ -адреноблокаторами: засоби першого вибору чи першої лінії? / О. Жарінов // Медицина світу. – 2002. – Т. XIII. – С. 158–167.

3. Ізмайлова О. В. Допінг і боротьба з ним : методичний посібник / О. В. Ізмайлова, Ю. Є. Щербак. – Полтава, 2005. – 72 с.

4. Консенсус щодо застосування блокаторів бета-адренергічних рецепторів / J. L. Sendon, K. Swedberg, J. McMurray [et al.] // <http://www.ukrcardio.org/UserFiles/File/Recomendations-EuropeBetaadenoblocatory.pdf>.

5. Лутай М. І. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії : методичні рекомендації Робочої

групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України / М. І. Лутай, А. Ф. Лисенко. – К., 2008. – 64 с.

6. Оголь А. Ж. Побічні реакції блокаторів бета-адренорецепторів: уявлення та реальність (аналіз анкетування лікарів Хмельницького регіону) / А. Ж. Оголь // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 4 (72). – С. 63–66.

7. Пузиренко А. М.  $\beta$ -блокатори: сучасні клініко-фармакологічні аспекти застосування в медичній практиці / А. М. Пузиренко, М. І. Загородний, Н. О. Горчакова // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2012. – № 1. – С. 9–12.

8. Торхова Т. В. Клініко-фармацевтичні аспекти застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів / Т. В. Торхова // Сучасні препарати та технології. – 2010. – № 1 (67). – С. 58–64.



9. Barnes K. P. Update on banned substances 2013/ K. P. Barnes, C. R. Rainbow // Sports Health. – 2013. – № 5(5). – P. 442–449.

10. Fitch K. Proscribed drugs at the Olympic Games: permitted use and misuse (doping) by athletes / K. Fitch // Clin. Med. – 2012. – № 12(3). – P. 257–260.

11. Ladage D. Cardio-selective beta-blocker: pharmacological evidence and their influence on exercise capacity / D. Ladage, R. H. Schwinger, K. Brixius // Cardiovasc. Ther. – 2013. – № 31(2). – P. 76–83.

**В. В. Черняшова, Е. А. Посохова, О. О. Шевчук**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## **РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ СПОРТЕ**

### **Резюме**

*Одной из актуальных проблем, которые остро стоят сегодня в профессиональном спорте, является применение спортсменами допингов. Данная публикация освещает медико-биологические аспекты использования бета-адреноблокаторов в качестве допингов в определенных видах спорта, обосновывает необходимость их ограниченного применения вследствие риска развития побочных реакций.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бета-адреноблокаторы, побочные реакции, спорт, допинг.

**V. V. Chernyashova, K. A. Posokhova, O. O. Shevchuk**

*I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY*

## **RISK OF SIDE EFFECTS WITH BETA-ADRENOBLOCKERS IN PROFESSIONAL SPORTS**

### **Summary**

*One of the important problems that arise today in professional sports is the use of doping by athletes. This publication covers the biomedical aspects of the use of beta-blockers, points the dangerous of their side effects and complication.*

**KEY WORDS:** beta-blockers, adverse events, sports, doping.

*Отримано 10.07.14*

**Адреса для листування:** В. В. Черняшова, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

**ДІЯ H<sub>2</sub>S-ВМІСНОГО НАПРОКСЕНУ НА СТАН СИСТЕМИ  
NO-СИНТАЗА/АРГІНАЗА ЗА УМОВ СТРЕСУ В ТОНКІЙ КИШЦІ**

*Досліджено вплив АТВ-346 (H<sub>2</sub>S-вмісний напроксен) на стан системи NO-синтаза/аргіназа та процеси ліпопероксидації за умов стресу в тонкій кишці щурів. Блокування ЦОГ-1/ЦОГ-2 напроксом на тлі стресу знижувало активність iNOS та вміст ТБК-активних продуктів, введення АТВ-346 при стресі не викликало виражених змін активності iNOS та процесів ліпопероксидації порівняно з введенням напроксену.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** напроксен, гідроген сульфід, стрес, тонка кишка.

ВСТУП. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – похідні арилпропіонової кислоти (напроксен, ібупрофен, кетопрофен) – широко застосовують при різних патологічних станах (болю різного походження, запальних захворюваннях рухового апарату, ревматичних хворобах, гарячці). Однак використання НПЗП викликає побічну дію та небажані ефекти, серед яких значне місце займають розвиток ульцерогенних ушкоджень та кровотечі у слизовій оболонці шлунка і тонкій кишці [15].

Одним з напрямків зниження негативної дії НПЗП є створення на їх основі нових засобів шляхом включення до субстанції НПЗП нітроген оксиду (NO) або гідроген сульфід (H<sub>2</sub>S). До таких нових засобів належить напроксен, до якого доєднаний H<sub>2</sub>S - АТВ-346 (4-(5-тіоксо-5H-[1,2]дитіол-3-іл)-фенилестер). У попередніх дослідженнях було показано, що H<sub>2</sub>S володіє широким спектром біологічної дії: інгібує адгезію лейкоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез прозапальних цитокінів, має антиоксидантну дію та бере участь у механізмах цитопротекції [9, 10].

При впливі НПЗП та стресу змінюється активність системи NO-синтаза/аргіназа та знижується синтез H<sub>2</sub>S. Між NO та H<sub>2</sub>S існують тісні прямі та опосередковані взаємозв'язки на різних рівнях регуляції численних процесів (вазодилатації, антиоксидантних процесів тощо) [6]. Однак як впливає H<sub>2</sub>S-вмісний напроксен на стан системи NO-синтаза/аргіназа та процеси ліпопероксидації на тлі стресу в тонкій кишці не вивчено. Метою роботи було визна-

чити особливості зміни активності системи NO-синтаза/аргіназа і процесів ліпопероксидації за умов впливу H<sub>2</sub>S-вмісного напроксену та стресу в тонкій кишці щурів.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження виконано на 68 білих щурах відповідно до міжнародних умов проведення експериментів з лабораторними тваринами. Щурів утримували на стандартному раціоні віварію, при проведенні досліду тварин брали натщесерце, забезпечуючи безперешкодний доступ до води.

Тварин було поділено на 7 груп: 1-ша – контрольні тварини (n=8); 2-га – щури, в яких моделювали водно-імобілізаційний стрес (ВІС) шляхом імобілізації тварин у пластиковому контейнері, після чого останній занурювали вертикально у воду ((23±0,5) °С) до рівня мечоподібного відростка щура на 5 год [13] (n=10); 3-тя – тварини, яким вводили неселективний блокатор ЦОГ-1/ЦОГ-2 напроксен на тлі ВІС (n=10); 4-та – тварини, яким вводили АТВ (10 мг/кг) на тлі ВІС; 5-та – тварини, яким вводили адреналін у дозі 2 мг/кг внутрішньочеревно натщесерце [1] (n=10); 6-та – тварини, яким на тлі адреналініндукованого стресу (АІС) вводили напроксен (n=10); 7-ма – тварини, яким на тлі АІС вводили АТВ (n=10). Усі речовини вводили у дозі 10 мг/кг per os за 30 хв до моделювання ВІС.

У гомогенатах слизової оболонки тонкої кишки (СОТК) визначали активність NO-синтази [2], активність аргінази [4], вміст нітрит-аніона за допомогою реактиву Грісса [5], вміст ТБК-активних продуктів [3].

Результати оброблено методом варіаційної статистики з використанням програмного забезпечення ANOVA з визначенням t-критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Результати досліджень свідчать про те, що ВІС викликав значну активацію iNOS у СОТК, яка зростала майже втричі, водночас відбувалось зниження активності cNOS (на 51 %,  $p < 0,05$ ) та аргінази (на 31 %,  $p < 0,05$ ); вміст ТБК-активних продуктів

збільшувався на 19 % ( $p < 0,05$ ) (табл.). Вплив АІС також призводив до підвищення у СОТК активності iNOS майже у 3 рази ( $p < 0,05$ ), тоді як активність cNOS достовірно не змінювалась, вміст нітрит-аніона збільшився на 35 % ( $p < 0,05$ ), вміст ТБК-активних продуктів – на 26 % ( $p < 0,05$ ). Тобто як ВІС, так і АІС спричиняли в СОТК підвищення активності iNOS, вмісту нітрит-аніона та ТБК-активних продуктів, активність аргінази при цьому знижувалась, також зменшувалась активність cNOS за умов ВІС.

Таблиця – Вплив напроксену та АТВ-346 на систему NO-синтаза/аргіназа і процеси ліпопероксидації на тлі стресу в тонкій кишці

Серія досліджень	ТБК-активні продукти, мкмоль/г·тк	Нітрит-аніон, мкмоль/г	iNOS, нмоль/хв·г	cNOS, нмоль/хв·г	Аргіназа, мкмоль/хв·мг
Контроль	191±9,9	17,2±1,3	0,24±0,06	0,58±0,1	0,32±0,04
ВІС	237±6,8*	20±0,75*	0,63±0,14**	0,28±0,14*	0,22±0,02
АІС	237±10,4*	23,3 ±0,8*	0,63±0,12**	0,46±0,07	0,27 ±0,07
ВІС+Напр	221±7,8#	20±0,81	0,46±0,12#	0,28±0,05	0,22±0,03
АІС+Напр	219,9±5,8#	18,2±1,2	0,49±0,1	0,31±0,11	0,19±0,04
ВІС+АТВ-346	217±7,23	19,1±1,57	0,43±0,07	0,27±0,09	0,23±0,03
АІС+АТВ-346	222,6±7,7	18,8±1,7	0,38±0,17	0,35±0,06	0,29±0,08

Примітки:

1. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  порівняно з інтактними тваринами.
2. # –  $p < 0,05$  порівняно з показниками ВІС та АІС.

Введення неселективного блокатора ЦОГ-1/ЦОГ-2 напроксену на тлі ВІС у СОТК викликало зниження активності iNOS на 38 % ( $p < 0,05$ ), активність аргінази не змінювалась, активність cNOS мала тенденцію до зростання, вміст ТБК-активних продуктів зменшився ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками при дії ВІС. Блокування рівня активності ЦОГ-1/ЦОГ-2 на тлі АІС знижувало активність iNOS на 22 % ( $p < 0,05$ ), вміст нітрит-аніона – на 20 % ( $p < 0,05$ ), вміст ТБК-активних продуктів – на 9 % ( $p < 0,05$ ), активність аргінази мала тенденцію до зменшення порівняно з відповідними показниками при АІС. Таким чином, блокування рівня активності ЦОГ-1/ЦОГ-2 напроксеном як при ВІС, так і при АІС знижувало активність iNOS та вміст ТБК-активних продуктів, активність аргінази при цьому достовірно не змінювалась.

Одноразове введення АТВ-346 на тлі ВІС у СОТК знижувало активність iNOS на 32 % ( $p < 0,05$ ), вміст ТБК-активних продуктів зменшився на 8 % ( $p < 0,05$ ), вміст нітрит-аніона та активність аргінази достовірно не змінювались порівняно з показниками при дії ВІС, а також достовірно не відрізнялись від показників при дії напроксену на тлі ВІС. При введенні АТВ-346 на тлі АІС активність iNOS знизилась на 40 % ( $p < 0,05$ ), вміст ТБК-активних продуктів змен-

шився на 8 % ( $p < 0,05$ ), активність аргінази не змінювалась порівняно з показниками при АІС. Порівнюючи вплив АТВ-346 з напроксеном на тлі ВІС та АІС, виражених змін ми не виявили.

Показано, що як ВІС, так і АІС у СОТК призводили до підвищення активності iNOS та процесів ліпопероксидації, активність аргінази при цьому знижувалась. При стресі включаються як нервові, так і гуморальні механізми, що викликає порушення мікрогемодинаміки, посилення оксидативних процесів, зростання проникності епітеліального бар'єру [7, 8].

Блокування ЦОГ-1/ЦОГ-2 напроксеном на тлі ВІС та АІС у тонкій кишці призводило до зниження рівня активності iNOS у СОТК порівняно з ізольованим впливом ВІС та АІС. Це зумовлено тим, що між системами ЦОГ/ПГ і NOS/NO існують тісні взаємозв'язки: NO може безпосередньо стимулювати експресію ЦОГ та біосинтез ПГ [12]. З іншого боку, простагландини регулюють активність NOS. У зв'язку з цим, блокування активності ЦОГ призводило до зниження активності NOS (насамперед iNOS) та зменшувало продукцію NO [11].

Дія АТВ-346 на тлі як ВІС, так і АІС також викликала зменшення активності iNOS та вмісту ТБК-активних продуктів, активність аргінази достовірно не змінювалась, що свідчить про

домінуючу дію базової субстанції АТВ – на проксену.

Введення НПЗП знижує синтез простагландинів у тонкій кишці та може спричиняти розвиток ентеропатії, при цьому не завжди виникають деструктивні ушкодження та кровотечі, однак підвищується проникність епітеліального бар'єру тонкої кишки, зростає адгезія нейтрофілів до ендотеліоцитів кровоносних судин, внаслідок чого виникає ендотеліальна дисфункція, змінюються кількість та видовий склад мікрофлори [15]. Протекторну дію АТВ-346 за умов експериментального виразкоутворення в шлунку пов'язують із стимуляцією ангиогенезу [14]. У наших дослідженнях АТВ-346 не викликав вираженого впливу на активність системи NO-синтаза/аргіназа та процеси ліпоперокси-

дації на тлі стресу в тонкій кишці, що може бути пов'язано з його одноразовим введенням, низькою концентрацією у кишці та метаболізмом.

**ВИСНОВКИ.** 1. Як водно-імобілізаційний, так і адреналініндукований стрес викликали різке зростання активності iNOS та ТБК-активних продуктів у слизовій оболонці тонкої кишки щурів, активність аргінази при цьому знижувалась.

2. Блокування ЦОГ-1/ЦОГ-2 напроксеном на тлі ВІС та АІС знижувало активність iNOS та вміст ТБК-активних продуктів, введення H<sub>2</sub>S-вмісного напроксену (АТВ-346) на тлі ВІС та АІС не викликало виражених змін активності iNOS та процесів ліпопероксидації порівняно з введенням напроксену.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белостоцкий Н. И. Язвобразование в слизистой оболочке желудка крыс под влиянием катехоламинов / Н. И. Белостоцкий // Патол. физиол. и эксперим. медицина. – 1988. – № 1. – С. 24–27.

2. Сумбаев В. В. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс / В. В. Сумбаев, И. М. Ясинская // Совр. пробл. токсикологии. – 2000. – № 3. – С. 3–7.

3. Тимурбулатов М. А. Метод повышения свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / М. А. Тимурбулатов, Е. И. Селезнев // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209–211.

4. Geyer J. W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J. W. Geyer, D. Dabich // Anal. Biochem. – 1971. – **39**, № 2. – P. 412–417.

5. Green L. C. Analysis of nitrate, nitrite and (1515) nitrate in biological fluids / L. C. Green, A. W. David // Anal. Biochem. – 1982. – **126**. – P. 131–138.

6. Kolluru G. K. A tale of two gases: NO and H<sub>2</sub>S, foes or friends for life / G. K. Kolluru, X. Shen, Ch. G. Kevil // Redox. Biol. – 2013. – **1**, № 1. – P. 313–318.

7. Konturek P. C. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options / P. C. Konturek, T. Brzozowski, S. J. Konturek // J. Physiol. Pharmacol. – 2011. – **62**, № 6. – P. 591–599.

8. Larauche M. Corticotropin releasing factor signaling in colon and ileum: regulation by stress and pathophysiological implications / M. Larauche,

C. Kiank, Y. Tache // J. Physiol. Pharmacol. – 2009. – **60**, № 7. – P. 33–46.

9. Lim Y. J. Recent Advances in NSAIDs-Induced Enteropathy Therapeutics: New Options, New Challenges / Y. J. Lim, H. J. Chun // Gastroenterol. Res. Pract. – 2013. – 761060.

10. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (АТВ-346) / J. L. Wallace, G. Caliendo, V. Santagada [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2010. – **159**, № 6. – P. 1236–1246.

11. Mollace V. Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors / V. Mollace, C. Muscoli, E. Masini // Pharmacol. Res. – 2005. – **57**. – P. 217–252.

12. Potential role of NO in modulation of COX-2 expression and PGE<sub>2</sub> production in pancreatic beta-cells / J. J. Ling, Y. J. Sun, D. Y. Zhu [et al.] // Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai). – 2005. – **37**, № 2. – P. 139–146.

13. Takagi K. Y. Studies on drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcers in rats / K. Y. Takagi, Y. Kayuya, K. Watanabe // Chem. Pharm. Bull. – 1964. – **12**. – P. 465–472.

14. Wallace J. L. Hydrogen sulfide: an endogenous mediator of resolution of inflammation and injury / J. L. Wallace, J. G. Ferraz, M. N. Muscara // Antioxid. Redox. Signal. – 2012. – **17**, № 1. – P. 58–67.

15. Wallace J. L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies / J. L. Wallace // Br. J. Pharmacol. – 2012. – **165**, № 1. – P. 67–74.

И. И. Илькив, Н. Б. Панасюк, Л. П. Билецкая, А. Я. Скляров  
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

## ДЕЙСТВИЕ H<sub>2</sub>S-СОДЕРЖАЩЕГО НАПРОКСЕНА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ NO-СИНТАЗА/АРГИНАЗА В УСЛОВИЯХ СТРЕССА В ТОНКОЙ КИШКЕ

### Резюме

Проведено исследование влияния ATV-346 (H<sub>2</sub>S-содержащий напроксен) на состояние системы NO-синтаза/аргиназа и процессы липопероксидации в условиях стресса в тонкой кишке крыс. Блокировка ЦОГ-1/ЦОГ-2 напроксеном на фоне стресса снижало активность iNOS и содержание ТБК-активных продуктов, введение ATV-346 при стрессе не вызвало выраженных изменений активности iNOS и процессов липопероксидации по сравнению с введением напроксена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: напроксен, водорода сульфид, стресс, тонкая кишка.

I. I. Ilkiv, N. B. Panasyuk, L. P. Biletska, O. Ya. Sklyarov  
DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## EFFECTS OF H<sub>2</sub>S-CONTAINING NAPROXEN ON STATE OF NO-SYNTASE/ARGINASE UNDER CONDITIONS OF STRESS IN THE SMALL INTESTINE

### Summary

The effect of ATV-346 (H<sub>2</sub>S-containing naproxen) on the state of the system NO-synthase/arginase and lipid peroxidation processes under conditions of stress in the small intestine of rats. Blocking COX-1/COX-2 naproxen on the background stress reduces the activity of iNOS and content of TBA-active products, the introduction of ATV-346 under stress did not cause marked changes in iNOS activity and lipid peroxidation processes compared to naproxen introduction.

KEY WORDS: naproxen, hydrogen sulfide, stress, small intestine.

Отримано 04.07.14

Адреса для листування: І. І. Ільків, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна.

## ВПЛИВ ТЕСТОСТЕРОНУ НА ПРОДУКЦІЮ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В МІОКАРДІ ЩУРІВ

У роботі показано, що продукція гідроген сульфїду ( $H_2S$ ) у міокарді визначається рівнем тестостерону: кастрація самців викликає достовірне збільшення вмісту  $H_2S$ , активності цистатіонін- $\gamma$ -ліази (ЦГЛ), максимальної швидкості утворення  $H_2S$  із цистеїну з участю ЦГЛ ( $V_{max}$ ), а також зменшення константи Міхаеліса ( $K_m$ ) цього ензиму порівняно з контролем. Проведення замісної гормонотерапії за допомогою тестостерону наближає показники продукції  $H_2S$  та кінетичні параметри ЦГЛ до рівня в контрольній групі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гідроген сульфід, цистатіонін- $\gamma$ -ліаза, кінетичні параметри, самці, тестостерон, міокард.

ВСТУП. Стаття є одним із чинників, які визначають поширеність серцево-судинних захворювань. Так, серед хворих на атеросклероз та ішемічну хворобу серця переважають особи чоловічої статі. В одному з великих досліджень зареєстровано, що у віці 30–39 років атеросклероз коронарних артерій відмічають у 5 % чоловіків і 0,5 % жінок, у віці 40–49 років частота атеросклерозу в чоловіків утричі вища, ніж у жінок, у віці 50–59 років – у чоловіків удвічі вища, після 70 років гендерна відмінність у частоті атеросклерозу та ішемічної хвороби серця нівелюється [8].

Останнім часом з'ясувалось, що поряд із системою оксиду азоту важливу роль у регуляції судинного тону та скоротливості міокарда відіграє біологічно активний метаболіт сірковмісних амінокислот – гідроген сульфід ( $H_2S$ ) [5]. Можливо, зміни продукції  $H_2S$  є ще одним із чинників статтасоційованої патології. На сьогодні відомо [2, 5], що утворення  $H_2S$  у тканинах відбувається в реакціях десульфурування цистеїну, гомоцистеїну з участю ензимів цистатіонін- $\gamma$ -ліази (ЦГЛ, КФ 4.4.1.1), цистатіонін- $\beta$ -синтази (ЦБС, КФ 4.2.1.22) і цистеїнамінотрансферази (ЦАТ, КФ 2.6.1.3), відновлення тіосульфату – з участю тіосульфатдитіолсульфідтрансферази (ТСТ, КФ 2.8.1.5), при цьому в серцево-судинній системі основним  $H_2S$ -продукующим ензимом є ЦГЛ. Постає питання щодо змін продукції  $H_2S$  у міокарді щурів з різним рівнем насиченості організму тестостероном. Метою роботи було оцінити вплив тестостерону на вміст  $H_2S$ , активність

ЦГЛ та її кінетичні параметри ( $K_m$ ,  $V_{max}$ ) у міокарді щурів-самців.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на 45 білих нелінійних щурах-самцях (*Rattus norvegicus*). Усі тварини перебували в стандартних умовах віварію з 12-годинним режимом день/ніч, воду і збалансований гранульований корм отримували *ad libitum*. Дослідження проведено відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі України з біоетики (Київ, 2001), Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), інших міжнародних угод та національного законодавства в цій галузі.

Експериментальну модуляцію вмісту тестостерону в організмі щурів виконували шляхом кастрації тварин (тестектомія) під каліпсоловим наркозом (10 мг/кг) хірургічним методом через серединний розтин передньої черевної стінки згідно із загальноприйнятими методиками. Дослідження проводили через 21 день після кастрації [3, 9]. У контрольних тварин розтинали передню черевну стінку з наступним пошаровим зашиванням рани ("псевдооперовані").

Замісну гормонотерапію в кастрованих щурів-самців відтворювали шляхом введення тестостерону пропіонату (завод ООО "Фармадон", м. Ростов-на-Дону) в дозі 1 мг/кг підшкірно 1 раз на день [2, 7]. Ефект замісної терапії оцінювали за рівнем статевих гормонів у сироватці крові.

© А. В. Мельник, 2014.

Вміст тестостерону в гепариновій плазмі крові тварин визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів DSLACTIVE Testosterone фірми DSL (USA) згідно з інструкціями фірм-виробників.

Вміст  $H_2S$  визначали за методикою [4]. Міокард промивали холодним 1,15 % розчином KCl, подрібнювали ножицями, гомогенізували в середовищі 0,01 M NaOH у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об./хв (тефлон-скло). До 1 мл гомогенату додавали 250 мкл 50 % TXO, центрифугували при 1200 г 15 хв, у супернатанті визначали вміст  $H_2S$  спектрофотометричним методом за реакцією з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном при наявності  $FeCl_3$ . Всі маніпуляції проводили у стерильних герметизованих пластикових пробірках типу Eppendorf (для попередження втрат  $H_2S$ ).

Для інших досліджень міокард гомогенізували в середовищі 0,25 M сахарози, 0,01 M Трис (рН 7,4) у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об./хв (тефлон-скло), центрифугували 30 хв при 600 г і при температурі 4–6 °С, відбирали аліквоти пост'ядерного супернатанту в мікропробірки Eppendorf і до проведення досліджень зберігали при -20 °С. Активність цистатіонін-γ-ліази (ЦГЛ, КФ 4.4.1.1) визначали за швидкістю утворення сульфід-аніона [1].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної та середньої помилки ( $M \pm m$ ). Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, при цьому вірогідними вважали розбіжності при  $p < 0,05$ . Кореляційний зв'язок між показниками визначали за допомогою обчислення коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Розрахунки проводили за допомогою пакета статистичних програм "Microsoft Excel".

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Встановлено, що різна насиченість організму самців тестостероном має значний вплив на обмін  $H_2S$

у міокарді (табл. 1). Так, кастрація самців спричиняла достовірне зростання в міокарді щурів активності ЦГЛ на 20,0 % та вмісту  $H_2S$  на 18,2 % порівняно з контрольною групою. Проведення замісної гормонотерапії кастрованим самцям практично повністю нормалізувало метаболізм  $H_2S$  у міокарді тварин. Введення тестостерону гонадектомованим самцям викликало зменшення активності ЦГЛ та вмісту  $H_2S$  на 17,0 % порівняно з кастрованими тваринами. Проведений кореляційний аналіз показав, що між рівнем тестостерону в плазмі крові та вмістом  $H_2S$  й активністю ЦГЛ у міокарді існують достовірні обернені зв'язки.

В подальшому ми оцінили вплив тестостерону на кінетичні параметри реакції десульфування цистеїну з участю ЦГЛ у міокарді щурів (рис.). У міокарді самців за низьких концентрацій цистеїну (0,12–0,95 мМ) реєстрували пряму залежність зі швидкістю ензиматичної реакції (вона перебувала в діапазоні 0,023–0,134 нмоль  $H_2S$ /хв·мг протеїну). За умов подальшого збільшення концентрації цистеїну темпи приросту швидкості реакції зменшувались, і при вмісті цистеїну 7,5 мМ крива виходила на плато. Підвищення кількості цистеїну понад 7,5 мМ супроводжувалось явищем субстратного інгібування, тобто зменшенням активності реакції, каталізованої ЦГЛ. За умов гонадектомії самців відмічали зміщення кінетичної кривої в прямих координатах ліворуч, а кривої в координатах Лайнуївера–Берка – праворуч. Поряд із цим реєстрували статистично вірогідне зменшення  $K_m$  за цистеїном (на 16,6 %) та збільшення  $V_{max}$  (на 11,4 %) реакції утворення  $H_2S$ , каталізованої ЦГЛ (табл. 2). Проведення замісної гормонотерапії тестостероном наближало кінетичні криві до таких у контрольній групі тварин, а кінетичні параметри ( $K_m$  та  $V_{max}$ ) статистично вірогідно не відрізнялись від таких у псевдооперованих щурів-самців. Кореляційний аналіз показав існування значних за силою зв'язків між рівнем тестостерону в плазмі крові та  $K_m$  (прямий за

Таблиця 1 – Вплив кастрації щурів-самців та замісної гормонотерапії тестостероном на активність ЦГЛ і вміст  $H_2S$  у міокарді ( $M \pm m$ , n=30)

Група тварин	ЦГЛ, нмоль $H_2S$ /хв·мг протеїну	$H_2S$ , нмоль/мг протеїну
Псевдооперовані самці	0,2 1±0,00	2,61±0,11
Кастрація	0,351 ±0,012*	3,19±0,14*
Кастрація + замісна гормонотерапія	0,300±0,011#	2,73±0,09#
Кореляція з рівнем тестостерону (n=301)		
	-0,45°	-0,40°

Примітки. Тут і в наступній таблиці:

- \* – достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) відносно псевдооперованих щурів-самців.
- # – достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) відносно кастрованих щурів-самців.
- ° – достовірність кореляцій ( $p < 0,05$ ) з рівнем тестостерону.

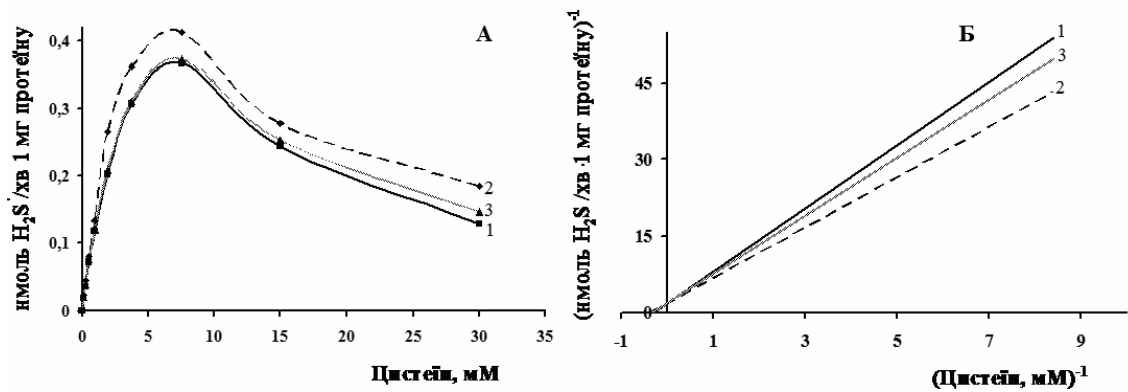


Рис. Кінетика утворення  $H_2S$  із цистеїну з участю ЦГЛ у міокарді щурів-самців у прямих координатах (А) та координатах Лайнуївера–Берка (Б) (1 – псевдооперовані самці; 2 – кастровані самці; 3 – кастровані тварини, яким проводили замісну гормонотерапію тестостероном).

Таблиця 2 – Вплив кастрації щурів-самців та замісної гормонотерапії тестостероном на активність, кінетичні параметри ЦГЛ у міокарді ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Група тварин	$K_m$ , мМ	$V_{max}$ , нмоль $H_2S$ /хв·мг протеїну
Псевдооперовані самці	$3,01 \pm 0,04$	$0,526 \pm 0,004$
Кастрація	$2,51 \pm 0,05^*$	$0,586 \pm 0,005^*$
Кастрація + замісна гормонотерапія	$2,91 \pm 0,06^\#$	$0,527 \pm 0,007^\#$
	Кореляція з рівнем тестостерону ( $n=15$ )	
	$+0,62^\circ$	$-0,58^\circ$

направленістю) і  $V_{max}$  реакції утворення  $H_2S$  з участю ЦГЛ (обернений за направленістю).

Таким чином, чоловічі статеві гормони є одним із визначальних чинників регуляції метаболізму  $H_2S$  у міокарді щурів. За умов дефіциту тестостерону (кастрація самців) реєструють збільшення рівня  $H_2S$  та зростання активності ЦГЛ порівняно з відповідною групою контролю. Проведення кастрованим тваринам замісної гормонотерапії тестостероном сприяє відновленню метаболізму  $H_2S$  у міокарді щурів до рівня контрольних тварин.

Різна насиченість організму щурів тестостероном не лише впливає на активність синтезу  $H_2S$  у міокарді щурів, а й змінює кінетичні параметри ензиматичної реакції, каталізованої ЦГЛ. Тестектомія самців спричиняє вірогідне збільшення спорідненості ЦГЛ до цистеїну (достовірно зростає  $K_m$ ) та  $V_{max}$ . Замісне введення статевих гормонів кастрованим тваринам забезпечує відновлення в міокарді самців кінетичних параметрів ензиматичної реакції з участю ЦГЛ до рівня щурів без змін гормонального статусу.

Виникає питання щодо молекулярних механізмів, які інтегровані в регуляторний вплив чоловічих статевих гормонів на метаболізм  $H_2S$  у міокарді. Відомо, що тестостерон

володіє прооксидантними властивостями, тому зменшення рівня вільних радикалів, за умов дефіциту тестостерону, попереджує ковалентну модифікацію активного центру ЦГЛ та супроводжується збільшенням активності даного ензиму. Можливо, за цих умов зменшується окисна деградація  $H_2S$  до сульфідів та сульфатів [6, 10]. Одним з імовірних механізмів впливу статевих гормонів на продукцію  $H_2S$  є їх здатність модулювати експресію генів, які відповідальні за синтез білка-ензиму ЦГЛ. Однак остаточні молекулярні механізми регуляторного впливу тестостерону на обмін  $H_2S$  залишаються нез'ясованими, що є перспективним напрямком подальших досліджень.

**ВИСНОВКИ.** 1. Гонадектомія самців супроводжується достовірним зростанням активності цистатіонін- $\gamma$ -ліази (на 20,0 %,  $p < 0,05$ ), вмісту  $H_2S$  (на 18,0 %,  $p < 0,05$ ), спорідненості цистатіонін- $\gamma$ -ліази до цистеїну (на 16,6 %,  $p < 0,05$ ) та максимальної швидкості утворення  $H_2S$  (на 11,4 %,  $p < 0,05$ ) в міокарді.

2. Проведення кастрованим самцям замісної гормонотерапії тестостероном наближає продукцію  $H_2S$  та кінетичні параметри цистатіонін- $\gamma$ -ліази в міокарді до рівня тварин без змін гормонального статусу.



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ольховський О. С. Вікові відмінності продукції гідроген сульфїду в серці та аорті щурів / О. С. Ольховський, А. В. Мельник, Н. В. Заїчко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2011. – **11**. – С. 133–137.
2. Ali B. H. Sex Ddifference in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity: influence of gonadectomy and hormonal replacement therapy / B. H. Ali, T. H. Ben Ismail, A. A. Basir // Indian Journal of Pharmacology. – 2001. – **33**. – P. 369–373.
3. Aloisi A. M. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats / A. M. Aloisi, I. Ceccarelli, P. Fiorenzani // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2003. – **1007**. – P. 232–237.
4. Digoxin increases hydrogen sulfide concentrations in brain, heart and kidney tissues in mice / B. Wilinski, J. Wilinski, E. Somogyi [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2011. – **63**, № 5. – P. 1243–1247.
5. Gadalla M. M. Hydrogen sulfide as a gasotransmitter / M. M. Gadalla, S. H. Snyder // J. Neurochem. – 2010. – **113**. – P. 14–26.
6. Gender differences in the renin-angiotensin and nitric oxide systems: relevance in the normal and diseased kidney / B. B. McGuire, R. W. Watson, F. Perez-Barriocanal [et al.] // Kidney Blood Press. Res. – 2007. – **30**, № 2. – P. 67–80.
7. Involvement of calcitonin gene-related peptide in elevation of skin temperature in castrated male rats / M. Yuzurihara, Y. Ikarashi, M. Noguchi, Y. Kase // Urology. – 2003. – **62**, № 5. – P. 947–951.
8. Moller-Leimkuhler A. M. Gender differences in cardiovascular disease and comorbid depression / A. M. Moller-Leimkuhler // Dialogues Clin Neurosci. – 2007. – **9** (1). – P. 71–83.
9. Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization / S. A. Joshi, S. Shaikh, S. Ranpura, V. V. Khole // Reproduction. – 2003. – **125**, № 4. – 3495–3507.
10. Stein A. Redox biology of hydrogen sulfide: Implications for physiology, pathophysiology, and pharmacology / A. Stein, Sh. M. Bailey // Redox. Biology – 2013. – № 1. – P. 32–39.

**А. В. Мельник**

ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА

## ВЛИЯНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА НА ПРОДУКЦИЮ ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА В МИОКАРДЕ КРЫС

### Резюме

В работе показано, что продукция гидроген сульфид ( $H_2S$ ) в миокарде определяется уровнем тестостерона: кастрация самцов вызывает достоверное повышение содержания  $H_2S$ , активности цистатионин- $\gamma$ -лиазы (ЦГЛ), максимальной скорости образования  $H_2S$  из цистеина при участии ЦГЛ ( $V_{max}$ ), а также снижение константы Михаэлиса ( $K_m$ ) этого энзима по сравнению с контролем. Проведение заместительной гормонотерапии с помощью тестостерона приближает показатели продукции  $H_2S$  и кинетические параметры ЦГЛ к уровню в контрольной группе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гидроген сульфид, цистатионин- $\gamma$ -лиаза, кинетические параметры, самцы, тестостерон, миокард.

**A. V. Melnyk**

I. M. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## INFLUENCE OF TESTOSTERONE ON HYDROGEN SULFIDE FORMATION IN THE MYOCARDIUM OF RATS

### Summary

It is shown that the production of hydrogen sulfide ( $H_2S$ ) in the myocardium is determined by the level of estradiol: castration of males causes a significant increase in  $H_2S$  content, cystathionine  $\gamma$ -lyase (CSE) activity, maximum rate of  $H_2S$  formation from cysteine with CSE ( $V_{max}$ ), as well as an decrease in Michaelis constant ( $K_m$ ) of this enzyme in comparison with the controls. Hormone replacement therapy with testosterone approximates  $H_2S$  production and CSE kinetic parameters to the levels of the control group.

KEY WORDS: hydrogen sulfide, cystathionine  $\gamma$ -lyase, kinetic parameters, male, testosterone, myocardium.

Отримано 08.07.14

Адреса для листування: А. В. Мельник, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна.

**H<sub>2</sub>S-ЗВ'ЯЗАНИЙ НЕСТЕРОЇДНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ АТВ-346 ВОЛОДІЄ ЗНИЖЕНОЮ ГАСТРОТОКСИЧНІСТЮ ПОРІВНЯНО З ВПЛИВОМ ЙОГО СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА НАПРОКСЕНУ**

*У дослідженнях, проведених на щурах, порівнювали вплив неселективного інгібітора ЦОГ-1/ЦОГ-2 напроксену і його структурного аналога, що містив гідроген сульфід, – АТВ-346 на процеси ліпопероксидації та продукцію нітроген (II) оксиду. Відзначено гастропротекторну дію АТВ-346, яка проявлялась зменшенням площі пошкоджень слизової оболонки шлунка, що може бути пов'язано зі зростанням вмісту гідроген сульфіду в слизових оболонках шлунка і товстої кишки.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** нестероїдні протизапальні препарати, нітроген (II) оксид, гідроген сульфід, слизова оболонка шлунка, слизова оболонка товстої кишки.

**ВСТУП.** Незважаючи на успіхи сучасної клінічної гастроентерології, виразкові захворювання травного тракту й надалі є широко розповсюдженими, а дослідження біохімічних механізмів, що лежать в їх основі, залишаються актуальним питанням сьогодення [2]. Біохімічні механізми, що призводять до виразкових дефектів різних відділів травного тракту (шлунка, дванадцятипалої і товстої кишок), мають особливості, проте основним рушієм ульцерогенезу є порушення рівноваги між захисними чинниками та факторами агресії [13]. До найпоширеніших чинників агресії належать: застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), дія стресу, порушення мікробіоценозу, а також споживання алкоголю та нерациональне харчування [5].

У регуляції процесів цитопротекції та ульцерогенезу значну роль відіграють так звані газові медіатори, до яких належать нітроген (II) оксид (NO) та гідроген сульфід (H<sub>2</sub>S). NO бере участь у численних фізіологічних процесах – регуляції кровотоку, секреції залоз, моториці, міжклітинній комунікації тощо [10]. Ульцерогенез як у шлунку, так і в товстій кишці супроводжується різким зростанням його синтезу, і за таких умов NO перетворюється на високотоксичні радикали, зокрема на пероксинітрит [9]. H<sub>2</sub>S бере активну участь у механізмах захисту слизових оболонок шлунка (СОШ) і товстої кишки (СОТК) від чинників агресії, діючи як вазодилататор,

нейромодулятор. Окрім цього, H<sub>2</sub>S проявляє антиоксидантну, антиапоптичну та протизапальну дії не лише у травному тракті, але й в інших тканинах [7, 12]. Проте, якщо концентрація H<sub>2</sub>S зростає, останній має токсичний ефект.

З іншого боку, в попередніх дослідженнях показано, що використання НПЗП супроводжується зниженням рівня H<sub>2</sub>S [11], що може слугувати додатковим механізмом їх ульцерогенного впливу. Тому застосування H<sub>2</sub>S-зв'язаних НПЗП може значною мірою запобігати такій дії. З існуючих нині H<sub>2</sub>S-зв'язаних НПЗП найкраще описано створений на основі напроксену препарат – АТВ-346 ([4-тіокарбамойлфеніловий ефір 2-(6-метоксинафтален-2-іл)-пропіонової кислоти]), якому притаманні протизапальні властивості базової молекули [11].

У нещодавно проведених дослідженнях показано існування взаємозв'язку між синтезом H<sub>2</sub>S та NO в органах травної системи, зокрема доведено, що H<sub>2</sub>S знижує експресію iNOS [8]. Проте механізми зазначеного взаємозв'язку і його роль у регуляції цитопротекції та ульцерогенезу в шлунку і товстій кишці за умов використання НПЗП залишаються маловивченими.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження виконано на 45 щурах згідно з міжнародними умовами проведення експериментів з лабораторними тваринами. Щурів утримували на стандартному раціоні віварію, для проведення досліду тварин брали натще, забезпечували безперешкодний доступ до води.

© Н. В. Денисенко, І. С. Фоменко, Ю. М. Федевич, О. Я. Склярів, 2014.

Тварин було поділено на 3 групи: 1-ша – інтактні; 2-га – щури, яким вводили НПЗП напроксен (неселективний інгібітор циклооксигенази); 3-тя – щури, які отримували АТВ-346 ( $H_2S$ -зв'язаний НПЗП). Досліджувані НПЗП вводили в дозі 10 мг/кг per os у вигляді суспензії об'ємом 1 мл. Через 24 год щурів декапітували на тлі знеболювання розчином тіопенталу натрію (40 мг/кг маси тіла тварини), приготованим на 0,9 % розчині NaCl і введеним внутрішньочеревно в об'ємі 1 мл. Виділяли шлунок і товсту кишку, промивали 0,9 % розчином NaCl. При транслюмінаційному освітленні визначали площу структурно-геморагічних ушкоджень (СГУ) СОШ.

У гомогенатах СОШ та СОТК визначали інтенсивність процесів ліпопероксидації на основі вмісту продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК) за методом М. А. Тимурбулатова [4].

Рівень NO у гомогенатах тканин оцінювали за вмістом нітрит-аніона ( $NO_2^-$ ), використовуючи реактив Грісса [6]. Концентрацію  $H_2S$  визначали за реакцією з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном за присутності  $FeCl_3$  [1].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою програми "StatPlus 2009".

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Введення напроксену супроводжувалось розвитком СГУ, представлених глибокими ерозіями та виразками (рис.) загальною площею ( $18 \pm 3,9$ )  $mm^2$ . Натомість АТВ-346 не викликав розвитку значних ушкоджень СОШ. Загальна площа СГУ при його введенні була у 8 разів меншою, ніж при введенні напроксену, і становила ( $2,2 \pm 0,9$ )  $mm^2$ . Такі особливості впливу АТВ-346, імовірно, зумовлені цитопротекторною дією  $H_2S$ .

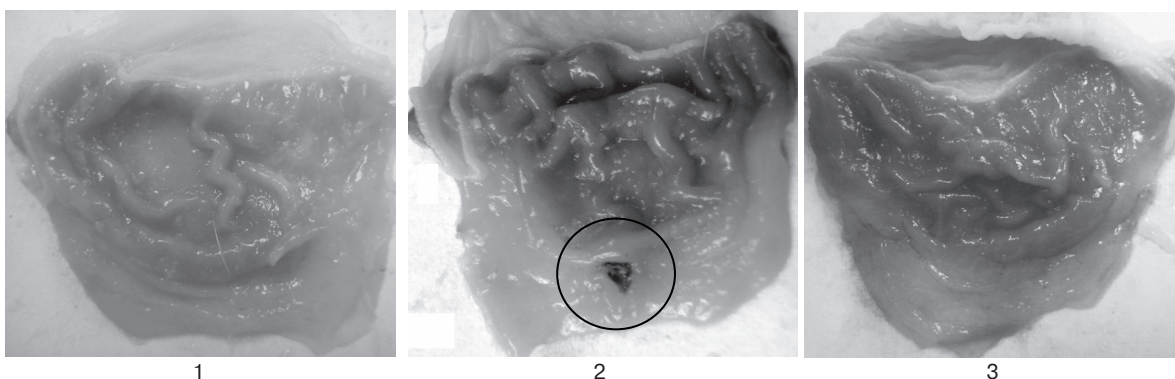


Рис. Макроскопічні зміни в слизовій оболонці шлунка: 1 – інтактні тварини; 2 – введення напроксену; 3 – вплив АТВ-346.

Рівень продуктів ТБК у СОШ інтактних тварин становив ( $209,8 \pm 8,9$ ) мкмоль/г (табл. 1). Він зростає при введенні обох досліджуваних НПЗП, вказуючи на активування процесів ліпопероксидації, зокрема при неселективному інгібуванні ЦОГ напроксеном рівень продуктів ТБК збільшувався на 27 % ( $p < 0,01$ ). Аналогічні зміни спостерігали і в СОТК (табл. 2), де рівень продуктів ТБК статистично достовірно підвищу-

вався приблизно на 15 % в обох групах тварин, які отримували НПЗП. При цьому слід зазначити, що макроскопічних ушкоджень поверхні товстої кишки не було виявлено.

Розвиток СГУ при введенні напроксену супроводжувався незначним зростанням концентрації  $NO_2^-$  в обох досліджуваних тканинах. Подібні зміни спостерігали і за умов впливу АТВ-346. Імовірно, така синергічність впливу

Таблиця 1 – Вміст продуктів ТБК,  $NO_2^-$  та  $H_2S$  у слизовій оболонці шлунка

Група тварин	Інтактні	Напроксен	АТВ-346
Продукти ТБК, мкмоль/г	$209,8 \pm 10,2$	$266,6 \pm 13,1^*$	$271,2 \pm 11,4^*$
$NO_2^-$ , мкмоль/г	$15,2 \pm 1,9$	$18,3 \pm 1,31$	$19 \pm 1,99$
$H_2S$ , мкмоль/г-год	$26,66 \pm 1,97$	$21,84 \pm 1,06$	$27,33 \pm 2,0$

Примітка. Тут і в наступній таблиці: \*  $p < 0,05$  порівняно з інтактними тваринами.

Таблиця 2 – Вміст продуктів ТБК,  $NO_2^-$  та  $H_2S$  у слизовій оболонці тонкої кишки

Група тварин	Інтактні	Напроксен	АТВ-346
Продукти ТБК, мкмоль/г	$240,7 \pm 5,0$	$280 \pm 8,4^*$	$274 \pm 9,1^*$
$NO_2^-$ , мкмоль/г	$17,6 \pm 1,3$	$18,0 \pm 0,7$	$19,4 \pm 1,3$
$H_2S$ , мкмоль/г-год	$27,55 \pm 2,24$	$26,56 \pm 1,8$	$29,72 \pm 2,56$

обох досліджуваних НПЗП доводить домінуючий вплив базової молекули НПЗП напроксену на функціонування NO-синтазної системи, що було описано раніше [3, 7].

За умов одноразового введення напроксену концентрація  $H_2S$  знижувалась у СОШ на 18 %, тоді як у СОТК вона залишалась практично незмінною. При застосуванні  $H_2S$ -зв'язаного НПЗП АТВ-346 рівень  $H_2S$  зростає і досягає показників інтактних тварин.

**ВИСНОВКИ.** Введення напроксену зумовлювало розвиток СГУ в СОШ і супроводжувалося посиленням процесів ліпопероксидації як у СОШ, так і в СОТК. Дія напроксену призводила також до зниження концентрації

$H_2S$  в обох досліджуваних тканинах. Це, ймовірно, є одним із додаткових чинників ульцерогенезу в травному тракті, оскільки такі цитопротекторні ефекти  $H_2S$ , як антиоксидантна дія, вплив на регуляцію тону судин тощо, змінюються.

Було встановлено вплив базової молекули напроксену при дії АТВ-346 на концентрацію NO та рівень процесів ліпопероксидації. Імовірно,  $H_2S$ , вивільнений із АТВ-346, брав участь у реалізації цитопротекторних ефектів, не пов'язаних із функціонуванням NO-синтазної системи, це, зокрема, інгібування адгезії лейкоцитів, підвищення кровотоку, які в кінцевому результаті супроводжуються зменшенням площі СГУ в шлунку.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ольховський О. С. Вплив пропаргілгліцину та натрію гідрогенсульфіду на вміст  $H_2S$  і показники про-антиоксидантної системи в міокарді щурів різного віку / О. С. Ольховський, Н. В. Заїчко // Мед. хімія. – 2013. – **15**, № 4 (57). – С. 10–16.
2. Особливості впливу нестероїдних протизапальних препаратів на показники NO-синтазної системи у слизовій оболонці шлунка щурів за умов стресу / І. С. Фоменко, Т. І. Бондарчук, Л. П. Білецька [та ін.] // Фізіол. журн. – 2014. – **60**, № 2. – С. 51–56.
3. Склярів А. Я. Нестероидные противовоспалительные средства, механизмы их действия, особенности использования / А. Я. Склярів, И. С. Фоменко // Практ. медицина. – 2007. – **14**, № 3. – С. 123–132.
4. Тимурбулатов М. А. Метод повышения свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / М. А. Тимурбулатов, Е. И. Селезнев // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209–211.
5. Coruzzi G. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal anti-inflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond / G. Coruzzi, N. Venturi, S. Spaggiari // Actabiomedical. – 2007. – **78**. – P. 96–110.
6. Green L. C. Analysis of nitrate, nitrite and (15N) nitrate in biological fluids / L. C. Green, A. V. David // Analytical Biochemistry. – 1982. – **126**. – P. 131–138.
7.  $H_2S$ -Releasing Aspirin Protects against Aspirin-Induced Gastric Injury via Reducing Oxidative Stress / L. Liu, J. Cui, Ch.-J. Song [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – № 7.
8. Kolluru G. K. A tale of two gases: NO and  $H_2S$ , foes or friends for life? / G. K. Kolluru, X. Shen, C. G. Kevil // Redox Biology. – 2013. – **1**. – P. 313–318.
9. Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract / A. Lanas // Arthritis Research & Therapy. – 2008. – **10**, 2., – P. 4.
10. Lundberg J. O. Biology of nitrogen oxides in the gastrointestinal tract / J. O. Lundberg, E. Weitzberg // Gut. – 2013. – **62**. – P. 616–626.
11. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (АТВ-346) / J. L. Wallace, G. Caliendo, V. Santagada, G. Cirino // British Journal of Pharmacology. – 2010. – **159**. – P. 1236–1246.
12. Predmore B. L. Hydrogen Sulfide in Biochemistry and Medicine / B. L. Predmore, D. J. Lefer, G. Gojon // Antioxid. Redox. Signal Journal. – 2012. – **17**. – P. 119–140.
13. Tarnawski A. Gastric Cytoprotection Beyond Prostaglandins: Cellular and Molecular Mechanisms of Gastroprotective and Ulcer Healing Actions of Antacids Current Pharmaceutical Design / A. Tarnawski, A. Ahluwalia, M. K. Jones. – 2013. – **7**. – P. 126–132.

Н. В. Денисенко, И. С. Фоменко, Ю. М. Федевич, А. Я. Скляр  
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

## **H<sub>2</sub>S-СВЯЗАННЫЙ НЕСТЕРОИДНЫЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ АТВ-346 ОБЛАДАЕТ СНИЖЕННОЙ ГАСТРОТОКСИЧНОСТЬЮ В СРАВНЕНИИ С ВЛИЯНИЕМ ЕГО СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА НАПРОКСЕНА**

### **Резюме**

В исследованиях, проведенных на крысах, сравнивали влияние неселективного ингибитора ЦОГ-1/ЦОГ-2 напроксена и его структурного аналога, содержащего водорода сульфид, – АТВ-346 на процессы липопероксидации и продукцию оксида азота (II). Отмечено гастропротекторное действие АТВ-346, которое проявлялось уменьшением площади поврежденной слизистой оболочки желудка, что может быть связано с увеличением содержания водорода сульфида в слизистых оболочках желудка и толстой кишки.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нестероидные противовоспалительные препараты, оксид азота (II), водорода сульфид, слизистая оболочка желудка, слизистая оболочка толстой кишки.

N. V. Denysenko, I. S. Fomenko, Yu. M. Fedevych, O. Ya. Sklyarov  
DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## **H<sub>2</sub>S-RELEASING NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUG АТВ-346 HAS LOWER GASTROTOXICITY COMPARED WITH STRUCTURE ANALOGUE NAPROXEN**

### **Summary**

The aim of our study was to compare the changes in gastric and colon mucosa after the treatment with non-selective inhibitor of COX-1/COX-2 naproxen and its structural analogue, the compound containing hydrogen sulfide – АТВ-346 on the lipid peroxidation and production of nitric oxide. It was shown, that АТВ-346 poses the gastroprotective effect, realized by decrease of the area of gastric mucosa damage, as compared to naproxen. This effect was associated with the increase of hydrogen sulfide concentration in mucous membranes.

**KEY WORDS:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitrogen oxide, hydrogen sulfide, gastric mucosa, mucosa of the colon.

Отримано 29.07.14

**Адреса для листування:** Н. В. Денисенко, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна.

**ВПЛИВ N<sup>o</sup>-НІТРО-L-АРГІНІНУ НА ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ  
ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ МІТОХОНДРІЙ  
ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ РАБДОМІОЛІЗУ**

*Введення інгібітора NO-синтаз N<sup>o</sup>-нітро-L-аргініну запобігає активації аскорбатіндукованого пероксидного окиснення ліпідів, підвищенню активності гемоксигенази та глутатіонпероксидази, але не впливає на збільшення вмісту загального гемму в мітохондріях печінки щурів за умов рабдоміолізу. Обговорюється роль гемму та монооксиду азоту в регуляції прооксидантно-антиоксидантної системи мітохондрій печінки тварин при гліцероліндукованому рабдоміолізі.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гемоксигеназа, глутатіонпероксидаза, пероксидне окиснення ліпідів, гем, монооксид азоту, гліцерол, N<sup>o</sup>-нітро-L-аргінін.

**ВСТУП.** Рабдоміоліз – руйнування міоцитів з виходом міоглобіну в кров, що призводить до значного накопичення потужного прооксиданта (вільного гемму) в тканинах ссавців. Основним механізмом захисту від пошкоджувальних ефектів гемму є його руйнування гемоксигеназною системою, яка включає, щонайменше, дві ізоформи ферменту: конститутивну – гемоксигеназу-2 (ГО-2) й індукбельну – ГО-1. В мітохондріях печінки присутня ГО-1, основною функцією якої, ймовірно, є регуляція в органелах вмісту вільного гемму і гемопротейнів [3], до яких належать низка компонентів дихального ланцюга та мітохондріальна NO-синтаза (mxNOS). Продукт реакції, що каталізується mxNOS, монооксид азоту (NO), бере участь у регуляції вмісту активних форм кисню (АФК) в мітохондріях [2, 5], однак роль NO в регуляції прооксидантно-антиоксидантного (ПА) потенціалу мітохондрій за умов рабдоміолізу практично не досліджено.

У зв'язку з цим, метою даної роботи було дослідження впливу інгібітора NO-синтаз N<sup>o</sup>-нітро-L-аргініну (L-NNA) на показники прооксидантно-антиоксидантної системи мітохондрій печінки щурів за гліцерольної моделі рабдоміолізу.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослід виконано на 49 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г. Рабдоміоліз моделювали внутрішньом'язовою ін'єкцією 50 % водного розчину гліцеролу в дозі 1 мл/100 г маси тіла

© І. В. Нікітченко, Т. В. Бараннік, Ю. В. Нікітченко, С. Г. Алі, П. А. Каліман, 2014.

по 1/2 дози в кожний стегновий м'яз. L-NNA вводили внутрішньочеревно в дозі 3,5 мг/100 г маси тіла за 0,5 год до введення гліцеролу. Контрольній групі тварин вводили відповідний об'єм фізрозчину. Щурів декапітували під легким ефірним наркозом через 2 або 24 год після ін'єкції гліцеролу. Мітохондрії отримували методом диференційного центрифугування [1]. Вміст загального гемму визначали піридингемохромним методом [7]. Гемоксигеназну (ГО) активність, рівень ТБК-активних продуктів та інтенсивність аскорбатіндукованого пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали, як описано в роботі [8]. Глутатіонпероксидазну (ГПО) активність визначали спектрофотометричним методом [6]. Вміст білка визначали за методом Лоурі в модифікації Міллера. Достовірність змін показників залежно від типу розподілу даних оцінювали за t-критерієм Стюдента або U-критерієм Манна-Уїтні. Достовірними вважали розбіжності з рівнем значущості  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Вміст загального гемму в мітохондріях печінки зріс на 60 % через 2 год після ін'єкції гліцеролу, що супроводжувалось підвищенням інтенсивності аскорбатіндукованого ПОЛ більш ніж у 5 разів (табл.). Через добу ці показники повернулися до контрольного рівня. Вміст ТБК-активних продуктів у досліджені терміни після введення гліцеролу не змінився. Можна припустити, що накопичення гідрофобних молекул гемму, які містять іони заліза, здатного брати участь в окисно-відновних реакціях, порушує цілісність

Таблиця – Показники прооксидантно-антиоксидантного стану мітохондрій печінки щурів після введення гліцеролу і N<sup>o</sup>-нітро-L-аргініну (M±s або Me (квартили) для ПОЛ; n=5–7)

Контроль	Гліцерол		L-NNA+гліцерол		L-NNA	
	2 год	24 год	2 год	24 год	2 год	24 год
Вміст загального гемму, нмоль/мг білка						
0,46±0,14	0,72±0,19*	0,48±0,13	0,64±0,06*	0,49±0,13	0,52±0,08	0,48±0,10
Інтенсивність аскорбатіндукованого ПОЛ, нмоль МДА/мг білка						
0,36 (0,29; 0,37)	2,02 (0,98; 2,10)*	0,57 (0,36; 0,66)	0,82 (0,41; 1,13)	0,37 (0,34; 0,44)	0,74 (0,35; 4,33)	0,27 (0,15; 0,54)
Вміст ТБК-активних продуктів, нмоль МДА/мг білка						
0,24±0,05	0,18±0,09	0,17±0,07	0,21±0,03	0,23±0,04	0,22±0,02	0,20±0,07
Гемоксигеназна активність, нмоль білірубину/хв на 1 мг білка						
0,036±0,003	0,065±0,027*	0,107±0,035*	0,040±0,005	0,052±0,007**(*)	0,039±0,007	0,035±0,006
Глутатіонпероксидазна активність, нмоль NADPH/хв на 1 мг білка						
61,8±12,7	64,2±21,6	84,1±5,8*	37,5±6,7*	59,9±15,4**	62,0±14,4	63,0±11,4

Примітки:

1. \* – p<0,05 відносно контролю.

2. \*\* – p<0,05 відносно групи "Гліцерол, 24 год".

мембран мітохондрій і структурно-функціональний стан цих органел.

Як антиоксидантну ланку мітохондрій досліджували гемоксигеназну та глутатіонпероксидазну активність. Встановлено, що ГО активність збільшилась на 80 % уже в перші години після ін'єкції гліцеролу, а через добу активність ферменту перевищувала контрольний рівень у 3 рази (табл.). Відомо, що у внутрішній мембрані мітохондрій локалізована індукцибельна форма ферменту, ГО-1 [3], експресія гена якої контролюється концентрацією вільного гемму [2], тому зміни ГО активності можуть бути пов'язані саме з накопиченням гемму в органелах.

ГПО активність мітохондрій не змінювалася в перші години після введення гліцеролу, а через добу підвищилася на 40 %. В мітохондріях печінки локалізовані дві селенозалежні ізоформи ферменту: ГПО-1 і ГПО-4, експресія генів яких підвищується АФК та монооксидом азоту [4]. Відповідно до даних роботи [5], в мітохондріях нирок щурів за гліцероліндукованого рабдоміолізу посилюється продукування NO, що корелює зі збільшенням рівня продуктів ПОЛ в органелах. Відомо, що утворений NO в результаті модулювання активності мхNOS інгібує дихання мітохондрій, що призводить до відновлення компонентів редокс-ланцюга, і, як наслідок, збільшується утворення АФК та азоту: O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> й пероксинітриту [2].

Для з'ясування ролі монооксиду азоту у встановлених змінах ПА балансу був використаний неспецифічний конкурентний інгібітор NO-синтази N<sup>o</sup>-нітро-L-аргінін. Встановлено, що попереднє введення L-NNA не впливало на динаміку вмісту загального гемму в мітохондріях печінки після ін'єкції гліцеролу (табл.). Водночас введення L-NNA запобігало збільшенню інтенсивності аскорбатіндукованого ПОЛ, що спо-

стерігали через 2 год після ін'єкції гліцеролу. Вміст ТБК-активних продуктів у мітохондріях печінки не змінювався після сумісного введення L-NNA та гліцеролу (табл.).

Попереднє введення інгібітора NO-синтази спричиняло зниження ГПО активності через 2 год після ін'єкції гліцеролу, а через добу запобігало підвищенню активності ферменту (табл.), що узгоджується з даними літератури про участь NO в активації експресії генів ГПО [4]. За умов сумісного введення L-NNA та гліцеролу повністю блокувалось підвищення ГО активності в перші години рабдоміолізу, а через добу активність ферменту зросла лише на 44 %. Ймовірно, зміни в динаміці ГО активності пов'язані зі зниженням вмісту NO в органелах. Відомо, що оксид азоту може збільшувати синтез ГО-1 за рахунок активації експресії гена і стабілізації мРНК ізоферменту, а також NO може посилювати індукуючий ефект гемму на експресію гена ГО-1 [2, 9]. Крім того, швидкість транслокації до мітохондрій ГО-1, яка синтезується на цитоплазматичних рибосомах, очевидно, залежить від інтенсивності генерування мітохондріями АФК [3]. Отже, можна припустити, що за умов інгібування утворення оксиду азоту причиною зменшення ГО активності є зниження синтезу ГО-1 de novo та/або транслокації ферменту до мітохондрій.

ВИСНОВКИ. Встановлені в роботі зміни прооксидантно-антиоксидантного балансу, очевидно, зумовлені збільшенням у мітохондріях вмісту вільного гемму. Як свідчать отримані дані, монооксид азоту відіграє важливу роль у регуляції прооксидантно-антиоксидантної системи мітохондрій печінки щурів, особливо в регуляції активності ключового ферменту деградації гемму, гемоксигенази.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лемешко В. В. Система микросомального окисления при развитии и старении организма / В. В. Лемешко // Биохимия. – 1980. – **45**, № 11. – С. 1964–1969.
2. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / [Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков и др.]. – М. : Фирма “Слово”, 2006. – 556 с.
3. NO-1 is located in liver mitochondria and modulates mitochondrial heme content and metabolism / D. P. Converso, C. Taille, M. C. Carreras [et al.] // The FASEB Journal. – 2006. – **20**. – P. 482–492.
4. Induction of glutathione peroxidase in response to inactivation by nitric oxide / K. Dobashi, K. Asayama, T. Nakane [et al.] // Free Radic. Res. – 2001. – **35**, № 3. – P. 319–327.
5. Myoglobin causes oxidative stress, increase of NO production and dysfunction of kidney's mitochondria / E. Y. Plotnikov, A. A. Chupyrkina, I. B. Pevzner [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2009. – **1792**, № 8. – P. 796–803.
6. Paglia D. E. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase / D. E. Paglia, W. N. Valentine // J. Lab. Clin. Med. – 1967. – **70**. – P. 158–169.
7. Paul K.G. The molar light absorption of pyridine ferroprotoporphyrin (pyridine haemochromogen) / K. G. Paul, H. Theorell, A. Akeson // J. Acta Chem. Scand. – 1953. – **7**, № 9. – P. 1284–1287.
8. Regulation of heme oxygenase activity in rat liver during oxidative stress induced by cobalt chloride and mercury chloride / P. A. Kaliman, I. V. Nikitchenko, O. A. Sokol [et al.] // Biochemistry (Moscow). – 2001. – **66**, № 1. – P. 77–82.
9. The interaction of nitric oxide with distinct hemoglobins differentially amplifies endothelial heme uptake and heme oxygenase-1 expression / R. Foresti, S. Bains, F. Sulc [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2006. – **317**. – P. 1125–1133.

**И. В. Никитченко, Т. В. Баранник, Ю. В. Никитченко, С. Г. Али, П. А. Калиман**  
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. Н. КАРАЗИНА

## ВЛИЯНИЕ N<sup>o</sup>-НИТРО-L-АРГИНИНА НА ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ РАБДОМИОЛИЗЕ

### Резюме

*Введение ингибитора NO-синтазы N<sup>o</sup>-нитро-L-аргинина предотвращает активацию аскорбатиндуцированного пероксидного окисления липидов, повышение активности гемоксигеназы и глутатионпероксидазы, но не влияет на увеличение содержания общего гема в митохондриях печени крыс при рабдомиолизе. Обсуждается роль гема и монооксида азота в регуляции прооксидантно-антиоксидантной системы митохондрий печени животных при глицеролиндуцированном рабдомиолизе.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гемоксигеназа, глутатионпероксидаза, пероксидное окисление липидов, гем, монооксид азота, глицерол, N<sup>o</sup>-нитро-L-аргинин.

**I. V. Nikitchenko, T. V. Barannik, Yu. V. Nikitchenko, S. H. Ali, P. A. Kaliman**  
V. N. KARAZIN KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY

## EFFECT OF N<sup>o</sup>-NITRO-L-ARGININE ON THE ALTERATIONS OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM INDEXES IN RATS LIVER MITOCHONDRIA UNDER RHABDOMYOLYSIS

### Summary

*The injection of NO-synthase inhibitor N<sup>o</sup>-nitro-L-arginine prevents ascorbate-induced LPO activation, the increase of heme oxygenase and glutathione peroxidase activity, but doesn't affect the increase of total heme content in rat liver mitochondria under rhabdomyolysis. The role of heme and nitrogen monoxide in the regulation of prooxidant-antioxidant system in rat liver mitochondria under glycerol-induced rhabdomyolysis is discussed.*

**KEY WORDS:** heme oxygenase, glutathione peroxidase, LPO, heme, nitrogen monoxide, glycerol, N<sup>o</sup>-nitro-L-arginine.

Отримано 10.07.14

**Адреса для листування:** І. В. Нікітченко, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, площа Свободи, 4, Харків, 61022, Україна.



## СТАН ПРОТЕОЛІЗУ/ФІБРИНОЛІЗУ ТКАНИН НИРОК ПІД ВПЛИВОМ ФЛОКАЛІНУ ТА ДИЛТІАЗЕМУ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ГІПОКСИЧНОЇ ГІСТОГЕМІЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

*В експериментах на лабораторних білих щурах масою 0,15–0,17 кг встановлено, що за умов гіпоксичної гістогемічної нефропатії протеоліз підвищувався у кірковій і мозковій речовинах та знижувався в сосочку нирок; фібриноліз у мозковому шарі підвищувався. Флокалін чинив корегувальний вплив на протеоліз і надмірний фібриноліз, тоді як дилтіазем (по 5 мг/кг, 7 днів, внутрішньошлунково) суттєво зменшував потенціал протеолітичної та фібринолітичної активності нирок.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** протеоліз, фібриноліз, гіпоксична нефропатія, флокалін, дилтіазем.

**ВСТУП.** Одним з універсальних механізмів патогенезу багатьох захворювань, у тому числі патології нирок, є ендотеліальна дисфункція. Ендотелій відіграє не тільки роль селективного бар'єра на шляху проникнення в канальцеву рідину та інтерстицій різноманітних речовин із кровотоку, а також ключову роль у вазомоторних реакціях. Зсув рівноваги між вазодилататорами і вазоконстрикторами в бік останніх при гіпоксії за рахунок збільшення вмісту ангіотензину II чи ендотеліну призводить до зниження ниркового кровотоку, спазму еферентної артеріоли, підвищення інтрагломерулярного тиску, гіперфільтрації і розвитку нефросклерозу. Зміна структурно-функціонального стану стінки клубочкових капілярів спричинює гломерулярну протеїнурію, перевантаження білком особливо чутливих до гіпоксії тубулярних епітеліальних клітин, загибель нефронів. З ендотеліальною дисфункцією пов'язані пристінкові процеси коагуляції, протеолізу, фібринолізу та фіброангіогенезу. З огляду на це, критеріями ремоделювання ренальних судин і тубулоінтерстицію, як і ефективності потенційних нефропротекторів, є не тільки швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), протеїнурія, але і біомаркери протеолізу/фібринолізу [2].

Порівняльна оцінка ефектів флокаліну і дилтіазему засвідчила переважні ренопротективні властивості флокаліну – вітчизняного активатора аденозинтрифосфатзалежних калієвих ( $K_{ATP}$ ) каналів на моделях сулемової та гіпоксич-

ної нефропатій [1, 5]. Проте протеолітичну та фібринолітичну активність тканин нирок під впливом вказаних модуляторів калієвих і кальцієвих каналів на тлі покращення таких показників функцій нирок, як ШКФ, екскреція білка, транстубулярний транспорт іонів натрію, практично не вивчено. Мета роботи полягала у дослідженні змін протеолізу/фібринолізу тканин нирок після введення флокаліну та дилтіазему за умов розвитку гіпоксичної нефропатії.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Досліди проводили на 28 лабораторних статевозрілих щурах-самцях масою 0,15–0,17 кг. Гіпоксичну гістогемічну нефропатію (ГГН) моделювали шляхом введення нітриту натрію та 2,4-динітрофенолу [4]. З 30 дня розвитку ГГН розпочинали внутрішньошлункове введення (7 днів) субстанції флокаліну та дилтіазему ("Sanofi", Франція) в дозі по 5 мг/кг на 1 % слизу крохмалю. Групам порівняння – інтактним (контрольним) і щурам з ГГН вводили розчинник. Евтаназію щурів проводили під нембуталовим наркозом (1 % розчин етаміналу натрію), дотримуючись положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Стан протеолізу кіркової, мозкової тканин і сосочка нирок визначали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну, азоколу ("Simko Ltd.", Львів) та оцінювали, як і фібриноліз, у  $E_{440}$ /год/г, де  $E_{440}$  – показник екстинції для активності. Стан фібринолізу

вивчали за лізисом азофібрину ("Simko Ltd.", Львів) з визначенням сумарної (СФА), ферментативної (НФА) та ферментативної (ФФА) фібринолітичної активності [3]. Статистичну обробку проводили за комп'ютерною програмою "Statgrafics".

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Дослідження протеолізу кіркової речовини нирок за умов розвитку ГГН показали зростання лізису азоальбуміну на 85,1 % і азоколагену – на 21,4 % при відсутності змін лізису азоказеїну. Протеолітична активність у мозковому шарі збільшувалась внаслідок підвищення на 36,1 % лізису азоальбуміну та на 35,1 % лізису азоказеїну, однак у сосочку нирок вона зменшувалась за азоальбуміном на 53,4 %.

При дослідженні впливу флокаліну встановлено зниження в кірковій речовині нирок лізису азоальбуміну на 63,2 %, підвищення лізису азоказеїну на 85,7 % порівняно з нелікованими щурами та відновлення контрольного рівня лізису азоколагену. В мозковій речовині після введення флокаліну показники протеолітичної активності достовірно не відрізнялись від значень у інтактних тварин. При цьому зниження лізису азоальбуміну становило 64 %, азоказеїну – 66,7 %. У сосочку нирок показник лізису азоальбуміну в щурів з нефропатією під впливом активатора  $K_{ATФ}$  каналів не змінювався.

Після застосування дилтіазему в кортикальній тканині щурів з ГГН не відмічали зниження лізису азоальбуміну та азоказеїну, лізис азоколагену зменшувався до рівня контрольної групи. Вплив препарату на протеолітичну активність у мозковій речовині характеризувався суттєвим зменшенням лізису азоальбуміну. Зниження становило 82,5 і 76,2 % відносно нелікованих і здорових щурів. Аналогічна оцінка за азоказеїном показала зменшення значення на 65,1 і 52,8 %. У сосочку нирок щурів з ГГН після введення дилтіазему лізис азоальбуміну знижувався на 53,4 %, азоколагену – на 43,5 %. Порівняно з інтактними щурами відповідні показники зменшувались на 79,2 та 49,5 %.

Стан фібринолізу за умов розвитку ГГН характеризувався підвищенням на 56,1 % СФА в мозковому шарі за рахунок збільшення як НФА (на 64,4 %), так і ФФА (на 45,6 %). Дії флокаліну була притаманна зворотна тенденція змін ФФА, що зумовило деяке зниження по-

казника СФА, і порівняно з контрольною групою різниця становила 31,5 %. Після застосування дилтіазему в щурів з ГГН у мозковій речовині СФА зменшувалась на 40,9 %. Переважне значення для відновлення цього показника мало зниження ФФА на 40,4 %. В сосочку нирок під впливом препарату показники СФА, НФА, ФФА були на 31,2, 79,9 і 69,4 % нижчими від значень у інтактних тварин.

Підвищення показників протеолізу в кірковій і мозковій речовинах могло бути наслідком руйнування пошкоджених гіпоксією тканин нирок. Підвищення утворення активаторів плазміногену, в тому числі синтезу нирковим епітелієм урокінази, зумовлювало компенсаторне зростання фібринолізу в мозковому шарі. Погіршення мікроциркуляції, пригнічення антиоксидантного захисту і розвиток фіброзних змін у сосочку нирок проявлялись зниженням папілярної протеолітичної активності. На тлі потужної вазодилатації під впливом флокаліну [8] покращувалися стан ендотелію і кровообіг нирок, пригнічувався надмірний протеоліз/фібриноліз. Підвищений лізис азоказеїну в мозковій речовині свідчив про активацію репаративних процесів. Унаслідок гальмування ренін-ангіотензинової системи після застосування дилтіазему зменшувалась колагеностимулювальна дія ангіотензину II та зменшувався лізис азоколагену. Зниження фібринолітичної активності в сосочку нирок виключало корегувальний вплив дилтіазему на систему фібринолізу за умов хронізації гіпоксичної нефропатії. Переважні пригнічувальні впливи дилтіазему на протеоліз/фібриноліз могли зумовлюватись недостатнім, порівняно з активатором  $K_{ATФ}$  каналів, відновленням енергозабезпечення тканин і відповідали менш вираженій, ніж у флокаліну, нефропротективній активності відносно гомеостатичних функцій нирок [6, 7].

**ВИСНОВКИ.** 1. Гіпоксична гістогемічна нефропатія після 30 дня розвитку характеризувалась підвищенням протеолітичної активності у кірковій та мозковій речовинах, зменшенням протеолізу в сосочку нирок та фібринолізу в мозковому шарі.

2. Під впливом флокаліну стабілізувались процеси тканинного протеолізу і зменшувався надмірний фібриноліз, тоді як після введення дилтіазему потенціал протеолітичної та фібринолітичної активності нирок суттєво знижувався.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гоженко А. И. Нефротропные эффекты при активации аденозинтрифосфатчувствительных калиевых каналов в зависимости от функционального состояния почек крыс / А. И. Гоженко, Н. Д. Филипец // Нефрология. – 2013. – **17**, № 2. – С. 87–90.
2. Определение мочевых маркеров протеолиза/фибринолиза и фиброангиогенеза в почке у больных гипертонической болезнью / Л. В. Козловская, В. В. Рамеев, В. В. Фомин [и др.] // Тер. арх. – 2011. – **83**, № 6. – С. 23–27.
3. Пішак В. П. Тубуло-інтерстиційний синдром / В. П. Пішак, А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий. – Чернівці : Медакадемія, 2002. – 221 с.
4. Філіпец Н. Д. Морфологічні зміни тканин нирок щурів за умов поєднаного застосування нітриту натрію та 2,4-динітрофенолу / Н. Д. Філіпец, А. І. Гоженко, І. С. Давиденко // Вісник морфології. – 2013. – **19**, № 2. – С. 268–271.
5. Филипец Н. Д. Механизмы ионорегулирующей функции почек при гистогемической гипоксии и возможные пути ее коррекции / Н. Д. Филипец, В. М. Сирман, А. И. Гоженко // Нефрология. – 2014. – **18**, № 4. – С. 57–61.
6. Филипец Н. Д. Сравнительное изучение нефропротекторных свойств модуляторов калиевых и кальциевых каналов при экспериментальном поражении почек / Н. Д. Филипец, А. И. Гоженко // Эксперим. и клин. фармакол. – 2014. – **77**, № 1. – С. 10–12.
7. Gozhenko A. Flokaline and diltiazem renoprotector properties in chronization hypoxic nephropathy / A. Gozhenko, N. Filipets, W. Zukow // Journal of Health Science. – 2013. – **3**, № 12. – P. 389–398.
8. Strutynskiy R. B. Vasodilatation Effects of Fluorine-Containing  $K_{ATP}$  Channels Opener of Flocalin / R. B. Strutynskiy // Int. J. Phys. Pathophys. – 2011. – **2**, № 1. – P. 69–77.

**Н. Д. Филипец**

БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ЧЕРНОВЦЫ

## СОСТОЯНИЕ ПРОТЕОЛИЗА/ФИБРИНОЛИЗА ТКАНЕЙ ПОЧЕК ПОД ВЛИЯНИЕМ ФЛОКАЛИНА И ДИЛТИАЗЕМА ПРИ РАЗВИТИИ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИСТОГЕМИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

### Резюме

В экспериментах на лабораторных белых крысах массой 0,15–0,17 кг установлено, что при гипоксической гистогемической нефропатии протеолиз повышался в корковом и мозговом веществах и понижался в сосочке почек; фибринолиз в мозговом веществе повышался. Флокалин проявлял корректирующее влияние на протеолиз и чрезмерный фибринолиз, тогда как дилтиазем (по 5 мг/кг, 7 дней внутривенно) существенно уменьшал потенциал протеолитической и фибринолитической активности почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: протеолиз, фибринолиз, гипоксическая нефропатия, флокалин, дилтиазем.

**N. D. Filipets**

BUKOVYNA STATE MEDICAL UNIVERSITY

## STATE OF PROTEOLYSIS AND FIBRINOLYSIS IN KIDNEY TISSUES IN HYPOXIC HISTOHEMIC HYPOXIA UNDER THE INFLUENCE OF FLOCALIN AND DILTIAZEM

### Summary

The experiments on laboratory white rats (0.15–0.17 kg) with modeled hypoxic histohemic nephropathy have shown the increase of proteolysis in renal cortex and medulla, decrease of proteolysis in renal papilla, and decrease of fibrinolysis in renal medulla. Flocalin has demonstrated corrective influence on proteolysis and excessive fibrinolysis, while diltiazem (5 mg/kg intravenously) essentially reduced the potential of proteolytic and fibrinolytic activity of kidneys.

KEY WORDS: proteolysis, fibrinolysis, hypoxic nephropathy, flocalin, diltiazem.

Отримано 22.07.14

Адреса для листування: Н. Д. Філіпец, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, Чернівці, 58002, Україна.

## ВПЛИВ ЛОВАСТАТИНУ НА РЕГЕНЕРАЦІЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ЩУРІВ

*За результатами проведених біохімічних досліджень маркерів кісткової остеорезорбції та остеорегенерації у щурів із травматичним кістковим дефектом, лікованих трансдермальним введенням ловастатину в різних дозах, було встановлено стимулювальний вплив препарату в дозі 5,0 мг/кг на процес остеогенезу. З метою оптимізації корекції порушення післятравматичної кісткової регенерації необхідне подальше вивчення ефективності різних шляхів введення ловастатину і його доставки до місця перелому.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **репаративна остеорегенерація, ловастатин.**

ВСТУП. Поширений травматизм, тривале і дороге лікування переломів кісток, високий відсоток частоти ускладнень визначають медичну та соціально-економічну значимість цієї проблеми і передбачають доцільність пошуку нових ефективних методів стимуляції репаративного остеогенезу.

Нещодавно з'явилися дані експериментальних та клінічних досліджень, які свідчать про можливість впливу ловастатину на процес остеорегенерації. Даний ефект статинів реалізується через підвищення експресії гена кісткового морфогенетичного білка-2 (КМБ-2) [8]. КМБ-2 є найважливішим фактором росту кістки, що має остеоіндуктивні властивості [5]. Проте дослідження щодо можливості застосування статинів для зменшення ризику переломів мають суперечливий характер. Позитивного ефекту статинів на метаболізм кісткової тканини не спостерігають при оральному застосуванні даних препаратів та використанні середньотерапевтичних доз [6]. Тому актуальною є розробка нових шляхів доставки статинів до зони перелому.

Метою роботи стало вивчення стимуляції репаративної остеорегенерації препаратом ловастатину (шляхом трансдермального введення) за умов посттравматичного кісткового дефекту в щурів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на білих статевозрілих щурах масою 200–220 г. У процесі роботи використано 136 щурів. Піддослідних тварин поділили на три групи: © Я. В. Панасюк, М. М. Корда, 2014.

1-ша – інтактні тварини; 2-га – тварини з кістковим дефектом (контрольна група); 3-тя – тварини з кістковим дефектом, які отримували ловастатин. У проксимальному відділі великогемілкової кістки щурів контрольної та експериментальної серій за допомогою стоматологічного бора було створено кістковий дефект (розміром 2,0 мм у діаметрі). Ловастатин вводили трансдермально у зоні дефекту в дозах 0,1, 1 та 5 мг/кг один раз на день протягом усього експерименту. Тварин декапітували під тіопенталовим наркозом на 3-тю, 7-му, 14-ту і 28-му доби після створення кісткового дефекту.

Утримували тварин та проводили експерименти на них відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Для характеристики метаболізму кісткової тканини визначали такі біохімічні показники сироватки крові: вміст кальцію (Ca) і фосфору (P) (за допомогою стандартних наборів реактивів), активність лужної (ЛФ) та кислої (КФ) фосфатази [3], вміст оксипроліну [2].

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA. Достовірність отриманих результатів визначали за критерієм Манна–Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Остеорегенерація є складним багатокаскадним фізіологічним процесом, що детермінований генетично. Проте у клінічній практиці часто

необхідно стимулювати регенерацію кісткової тканини. За даними різних авторів, у 10–15 % випадків спостерігають порушення репаративного остеогенезу [4, 9].

Н. А. Корж та співавтори виділяють чотири стадії остеорегенерації [1]:

I – стадія катаболізму;

II – стадія проліферації та диференціювання клітинних елементів;

III – стадія утворення ангіогенної кісткової структури і мінералізації;

IV – стадія ремоделювання кісткової тканини.

Біохімічні показники, отримані нами на 3-тю добу після травми, відповідали I стадії репаративного остеогенезу. Порівняно з інтактними щурами в цей термін експерименту відмічали достовірне зростання концентрації Ca та P у досліджуваних тварин. Так, рівень Ca в сироватці інтактних тварин склав  $(2,23 \pm 0,125)$  ммоль/л, а P –  $(1,81 \pm 0,1)$  ммоль/л, тоді як у контрольній групі та в групі щурів, які отримували ловастатин, рівень Ca був у межах 3,41–3,7 ммоль/л, а P – 2,47–2,73 ммоль/л (рис. 1). Одержані результати свідчать про руйнування неорганічного компонента кісткової тканини та підвищене виділення Ca і P у кров'яне русло.

На 7-й та 14-й дні відмічали поступове зниження цих показників у 2-й і 3-й групах. Проте концентрація Ca і P знову підвищувалась у всіх групах на 28-му добу, що можна пояснити посиленням остеогенезу та початком мінералізації. Необхідно відзначити, що показники концентрації Ca та P у сироватці крові тварин із змодельованою травмою, яким вводили ловастатин у різних дозах, достовірно не відрізнялися від таких у щурів контрольної групи протягом всього експерименту (рис. 1).

В інтактних тварин показник вмісту в сироватці крові оксипроліну склав  $(55,3 \pm 3,92)$  ммоль/л (рис. 2). Порівняно з інтактними щурами у 2-й групі спостерігали вірогідне підвищення рівня оксипроліну на 3-тю і 7-му доби (на 40,78–90,22 %), що свідчить про значні резорбтивні явища в досліджуваних тварин. Варто відмітити, що в щурів 3-ї групи зі збільшенням дози ловастатину концентрація оксипроліну на 3-тю і 7-му доби мала тенденцію до зменшення, проте різниця була статистично недостовірною. На 14-ту добу вміст оксипроліну в сироватці крові досліджуваних тварин поступово знижувався, що можна пояснити зменшенням остеорезорбції та переважанням остеорегенерації. Застосування ловастатину в дозі 5,0 мг/кг на 14-ту добу асоціювалось із вірогідним зниженням вмісту оксипроліну порівняно з контрольною групою (в контрольній групі рівень оксипроліну становив  $(68,4 \pm 5,69)$  ммоль/л, тоді як у лікованих ловастатином –  $(55,10 \pm 3,10)$  ммоль/л, тобто був на 19,4 % меншим,  $p < 0,05$ ). Показники вмісту оксипроліну на 28-му добу як у 2-й, так і в 3-й групах тварин повернулися практично до норми (рис. 2).

При вивченні активності ЛФ виявлено, що даний показник достовірно зростав на 3-й день після травми (рис. 3). Так, якщо в інтактних тварин активність ЛФ становила  $(2612 \pm 126,6)$  ОД/л, то у контрольній групі –  $(3822,99 \pm 167,5)$  ОД/л, тобто відбувалося підвищення на 46,4 %. У лікованих щурів цей показник зростав на 41,17–50,95 % (різниця відносно контрольної групи статистично не значима). Вірогідною причиною таких змін є збільшення виділення ЛФ внаслідок безпосереднього пошкодження остеобластів, які у великій кількості депонують у своїй плазмі даний фермент. У подальшому (на 7-й

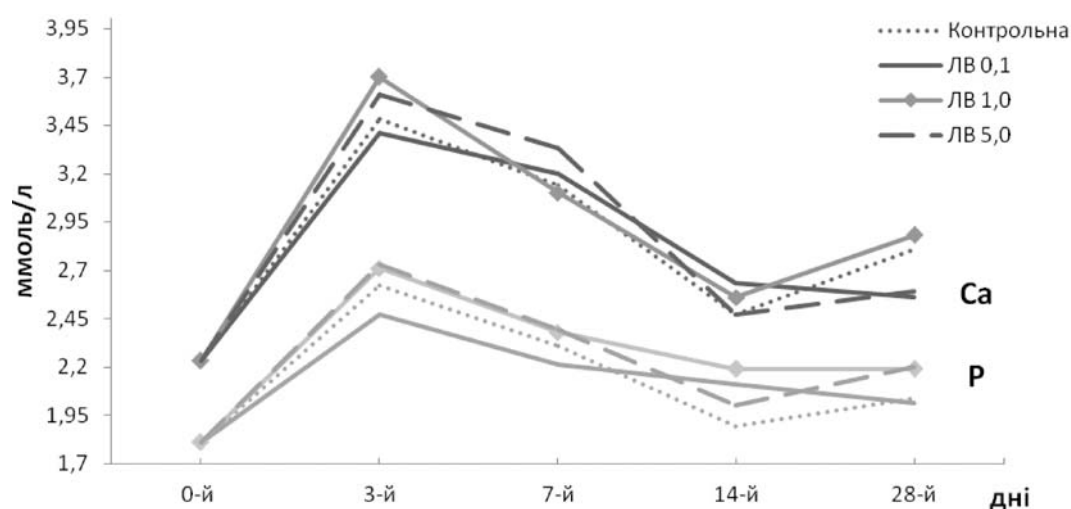


Рис. 1. Динаміка вмісту Ca та P у сироватці крові щурів із кістковим дефектом, яким вводили ловастатин у різних дозах.

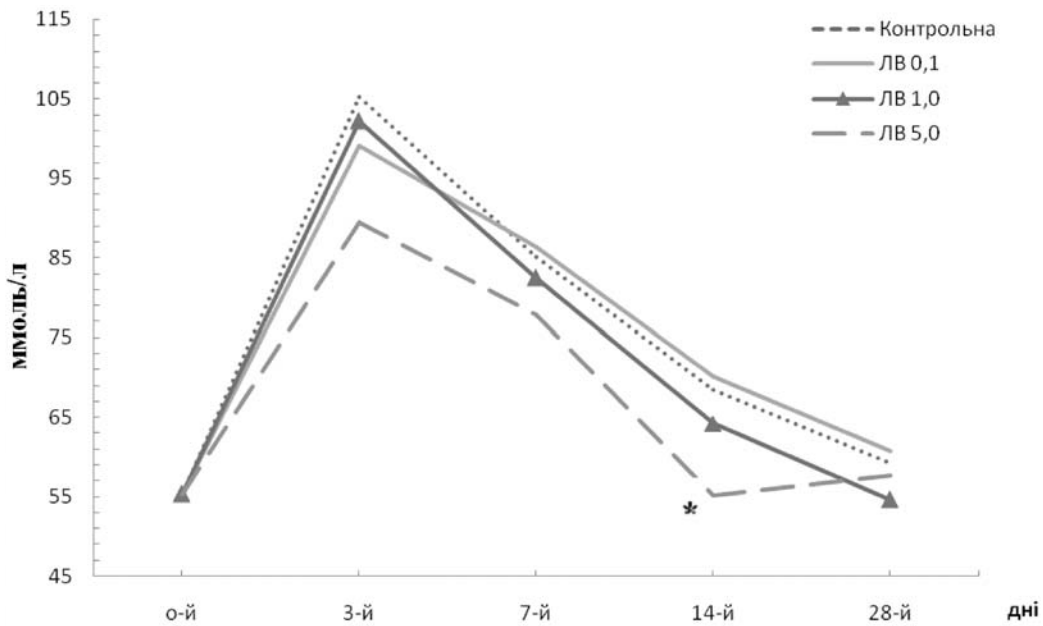


Рис. 2. Динаміка вмісту оксипроліну в сироватці крові щурів із кістковим дефектом, яким вводили ловастатин у різних дозах.

Примітка. Тут і на наступних рисунках: \* – зміни достовірні порівняно з відповідними показниками в контрольних тварин ( $p < 0,05$ ).

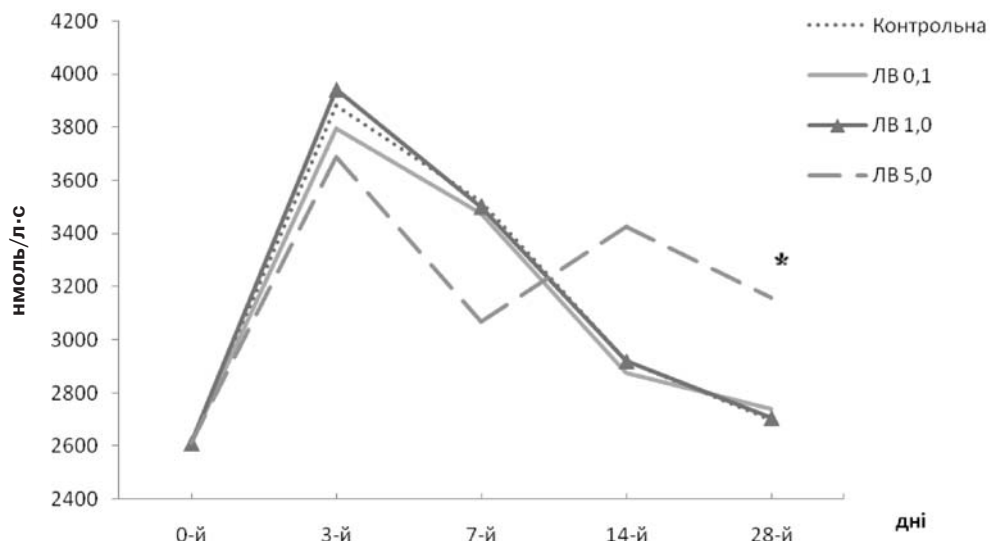


Рис. 3. Динаміка активності ЛФ у сироватці крові щурів із кістковим дефектом, яким вводили ловастатин у різних дозах.

та 14-й дні) рівень ЛФ у сироватці крові щурів 2-ї і 3-ї груп поступово знижувався. Цікаво відмітити, що у тварин, які отримували ловастатин у дозі 5,0 мг/кг, на 14-ту добу різко зростала активність даного ферменту (рис. 3). Такі зміни можуть свідчити про підсилення остеорегенерації за рахунок активізації остеобластів. Цю тенденцію також спостерігали і на 28-й день дослідження (застосування ловастатину в найбільшій дозі призводило до вірогідного підвищення активності ЛФ на 16,9 % порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Цінним інформативним біохімічним показником є інший фермент – КФ (маркер остеорезорбції) [7]. У нашому експерименті рівень КФ у сироватці крові інтактних щурів становив  $(402,1 \pm 27,1)$  нмоль/л·с, тоді як у тварин контрольної групи на 3-тю добу –  $(701,6 \pm 44,9)$  нмоль/л·с (+74,5 %), а в щурів, які отримували ловастатин у дозах 0,1, 1,0 та 5,0 мг/кг, –  $(692,1 \pm 23,1)$  (+72,1 %),  $(722,4 \pm 44,1)$  (+79,6 %) і  $(673,9 \pm 45,4)$  нмоль/л·с (+67,6 %) відповідно. На 7-му добу відмічали зниження активності КФ у сироватці крові всіх досліджуваних тварин.

На цьому етапі дослідження статистично достовірних відмінностей активності КФ між контрольною та дослідними групами не було. Активність КФ на 14-ту добу продовжувала зменшуватися як у 2-й, так і в 3-й групах щурів.

При цьому у тварин, лікованих ловастатином у дозі 5,0 мг/кг, даний показник був нижчим на 15,3 % порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). На 28-му добу активність КФ у всіх досліджуваних тварин наближалася до норми (рис. 4).

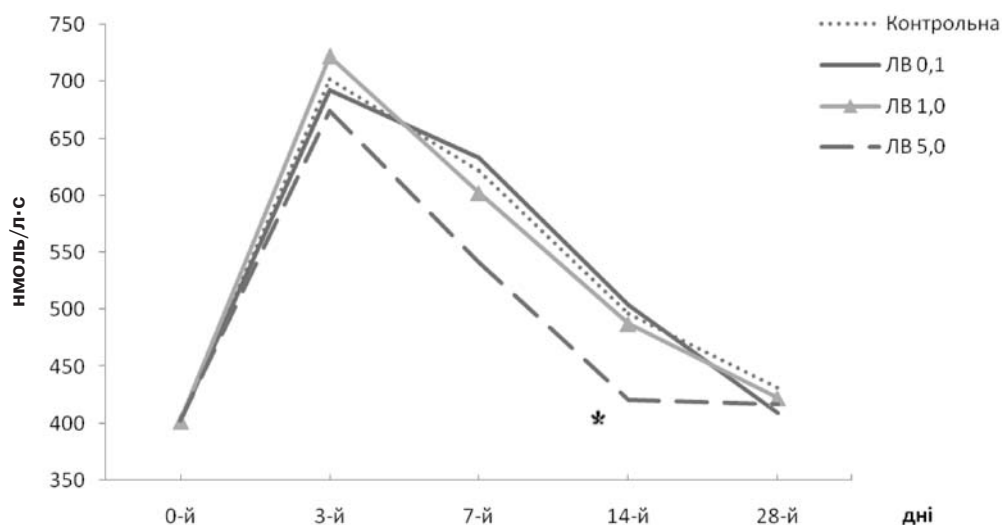


Рис. 4. Динаміка активності кислій фосфатази в сироватці крові досліджуваних тварин при трансдермальному введенні ловастатино у різних дозах.

**ВИСНОВОК.** Тривале трансдермальне застосування препарату ловастатино у великих дозах (5 мг/кг) призводить до швидшого від-

новлення кісткового дефекту в експериментальних щурів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации / Н. А. Корж, Н. В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – №1. – С. 76–84.
2. Тетянец С. С. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови / С. С. Тетянец // Лаб. дело. – 1985. – № 1. – С. 61–62.
3. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза : метод. рекомендации / [А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга и др.]. – К. : ГФЦ, 2005. – 30 с.
4. Locally delivered lovastatin nanoparticles enhance fracture healing in rats / I. R. Garrett, G. E. Gutierrez, G. Rossini [et al.] // J. Orthop. Res. – 2007. – **25**. – P. 1351–1357.
5. Purification and characterization of other distinct bone-inducing factors / E. A. Wang, V. Rosen, P. Cor-

- desetal [et al.] // Proceedings of the Natural Acad. of Sciences USA. – 1988. – **85**. – P. 9484–9488.
6. Skoglund B. Simvastatin improves fracture healing in mice / B. Skoglund, C. Forslund, P. Aspenberg // J. Bone Miner. Res. – 2002. – **17**. – P. 2004–2008.
7. Statin stimulates bone morphogenetic protein-2, aggrecan, and type 2 collagen gene expression and proteoglycan synthesis in rat chondrocytes / H. Hatano, A. Maruo, M. E. Bolander, G. Sarkar // J. Orthop. Sci. – 2003. – **8**. – P. 842–848.
8. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins / G. Mundy, R. Garrett, S. Harris et al. [et al.] // Science. – 1999. – **286**. – P. 1946–1949.
9. Transdermal application of lovastatin to rats causes profound increases in bone formation and plasma concentrations / G. E. Gutierrez, D. Lalka, I. R. Garrett [et al.] // Osteoporos. Int. – 2006. – **17**. – P. 1033–1042.

## ВЛИЯНИЕ ЛОВАСТАТИНА НА РЕГЕНЕРАЦИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ У КРЫС

### Резюме

По результатам проведенных биохимических исследований маркеров костной остеорезорбции и остеорегенерации у крыс с травматическим костным дефектом, леченных трансдермальным введением ловастатина в различных дозах, было установлено стимулирующее влияние препарата в дозе 5,0 мг/кг на процесс остеогенеза. С целью оптимизации коррекции нарушения посттравматической костной регенерации необходимо дальнейшее изучение эффективности различных путей введения ловастатина и его доставки к месту перелома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: репаративная остеорегенерация, ловастатин.

Ya. V. Panasiuk, M. M. Korda

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY

## EFFECT OF LOVASTATIN ON BONE REGENERATION IN RATS

### Summary

The results of the study of bone osteoresorption and osteoregeneration biochemical markers in rats with traumatic bone defect treated with transdermal administration of lovastatin at different doses showed a stimulatory effect of the drug at a dose of 5.0 mg/kg on the process of bone formation. In order to optimize the correction of disorders of posttraumatic bone regeneration the further study of the effectiveness of different routes of lovastatin administration and its delivery to the site of the fracture is required.

KEY WORDS: reparative osteoregeneration, lovastatin.

Отримано 08.07.14

Адреса для листування: Я. В. Панасюк, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.



## ВПЛИВ МЕЛАНІНУ НА АКТИВНІСТЬ NO-СИНТАЗИ, $\alpha$ -АМІЛАЗИ ТА ОРНІТИНДЕКАРБОКСИЛАЗИ В СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ЗА УМОВ ОМЕПРАЗОЛІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ

*На моделі омепразоліндукованої гіпергастринемії досліджено розвиток патологічних змін у тканинах слинних залоз щурів, які нормалізувалися шляхом введення меланіну.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: омепразол, гіпергастринемія, нітрити, NO-синтаза, меланін, поліаміни, слинні залози.

**ВСТУП.** Для лікування кислотозалежних захворювань шлунково-кишкового тракту широко застосовують антацидні засоби, серед яких провідну роль відіграють інгібітори протонної помпи. Відомо, що довготривале використання інгібіторів протонної помпи має негативні наслідки, це, зокрема, ризик виникнення спорадичних пухлин в інших органах травної системи, ентеропатій, гіпергастринемії та дисбіозу [6]. Встановлення механізмів розвитку патологічних змін в органах системи травлення дозволить доповнити уявлення про негативний вплив інгібіторів протонної помпи та розробити нові медико-профілактичні засоби запобігання цим побічним наслідкам.

Меланін належить до одного з класів конденсованих фенольних сполук, які утворюються в результаті ферментативного окиснення, автоокиснення і поліконденсації багатьох простих фенольних попередників [5]. Він має виражену цитопротекторну дію на слизову оболонку шлунка щурів за умов гострого стресу, знижуючи активність процесів пероксидного окиснення ліпідів та збільшуючи активність ферментів антиоксидантної системи [2]. Антистресова дія меланіну на слизову оболонку шлунка щурів повністю або частково зумовлена активацією PPAR-гама. Встановлено, що блокувальні рецептори активації проліферації пероксисом гама GW9662 усуває захисну дію меланіну на стресорне ураження слизової оболонки шлунка щурів, це свідчить про те, що цитопротекторні властивості меланіну зумовлені стимуляцією рецепторів активації проліферації пероксисом гама [4].

© К. С. Непорада, Т. В. Берегова, А. А. Сухомлин, 2014.

Метою даного дослідження були вивчення впливу довготривалого введення омепразолу на тканини слинних залоз щурів та пошук шляхів корекції патологічних змін за умов розвитку омепразоліндукованої гіпергастринемії.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експеримент виконано на 35 білих щурах-самцях масою 180–220 г з дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень відповідно до Європейської конвенції. Піддослідним тваринам протягом 28 днів внутрішньочеревно вводили омепразол ("Sigma", США) в дозі 14 мг/кг і перорально меланін ("Sigma", США) у дозі 5 мг/кг маси тіла окремо та в поєднанні. Контрольним щурам протягом 28 днів внутрішньочеревно вводили 0,2 мл води для ін'єкцій. Після завершення експерименту щурам вранці натщесерце проводили евтаназію під уретановим наркозом (50 мг/кг маси тіла внутрішньочеревно) шляхом кровопускання та збирали кров для визначення вмісту гастрину радіоімунологічним методом за допомогою аналітичного набору "MP Biomedicals, LLC" (США). Об'єктами дослідження були піднижньощелепні слинні залози, в гомогенаті яких визначали загальну активність NO-синтази, вміст нітритів [7], активність орнітиндекарбоксилази [3] та  $\alpha$ -амілази [1]. Отримані результати дослідження статистично обробляли з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Встановлено, що вміст гастрину в плазмі крові щурів контрольної групи на 28 день склав (59,0±35,5) пг/мл порівняно з піддослідними

тваринами, яким вводили протягом 28 днів омепразол, – (170,7±90,7) пг/мл ( $p < 0,05$ ). Таким чином, тривале введення омепразолу викликає гіпергастринемію у відповідь на гіпоацидитет, вплив яких на метаболізм органів порожнини рота недостатньо вивчено.

Досліджуючи NO-ергічну систему слинних залоз за умов омепразоліндукованої гіпергастринемії, отримали такі результати (табл. 1): активність загальної NO-синтази при 28-денному введенні омепразолу підвищилась в 1,45 раза ( $p < 0,05$ ), за умов корекції із застосуванням меланіну активність NO-синтази на 28 день

експерименту вірогідно знизилась у 1,23 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з щурами без корекції.

Нітрит-аніон – стабільний кінцевий продукт обміну NO в організмі. У вільному стані період напівжиття NO перебуває в межах 6–30 с, після чого відбувається окиснення газової форми до нітрит-аніона та більш високих оксидів. У слинних залозах при омепразоліндукованій гіпергастринемії вміст нітритів вірогідно підвищився в 1,18 раза ( $p < 0,05$ ), а за умов попереднього введення меланіну – достовірно знизився в 1,15 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з щурами, в яких моделювали гіпергастринемію без корекції (табл. 1).

Таблиця 1 – Активність NO-синтази та вміст нітритів у слинних залозах щурів за умов тривалого використання ІПП та корекції меланіном ( $M \pm m$ )

Група тварин	Активність NOS, мкмоль/г·хв	Вміст нітритів, мкмоль/г
1. Контроль (n=5)	3,97±0,11	0,164±0,007
2. Омепразол 28 днів (n=6)	5,76±0,25	0,194±0,006
3. Омепразол+меланін 28 днів (n=6)	4,66±0,37	0,168±0,004
Статистичний показник $\Sigma=17$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примітка. Тут і в наступній таблиці: n – кількість тварин.

Для оцінки синтезу регуляторних поліамінів і білоксинтезувальної функції слинних залоз щурів досліджували активність орнітиндекарбоксілази та  $\alpha$ -амілази за умов тривалого введення омепразолу.

Встановлено, що на 28 день введення омепразолу активність орнітиндекарбоксілази в слинних залозах вірогідно знизилась в 1,1 раза порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Використання меланіну на 28 добу введення

омепразолу сприяло вірогідному зростанню в 1,23 раза активності орнітиндекарбоксілази порівняно з тваринами без корекції, в яких моделювали омепразоліндуковану гіпергастринемію ( $p < 0,05$ ). Аналізуючи активність  $\alpha$ -амілази в тканинах слинних залоз щурів за умов введення ІПП, встановили, що вона вірогідно зросла порівняно з контролем, а при використанні меланіну була в 1,06 раза вищою, ніж у щурів без корекції (табл. 2).

Таблиця 2 – Активність орнітиндекарбоксілази та  $\alpha$ -амілази в тканинах слинних залоз за умов гіпергастринемії та її корекції меланіном ( $M \pm m$ )

Група тварин	Активність орнітиндекарбоксілази, нмоль/г·хв	Активність $\alpha$ -амілази, мг/год·г
1. Контроль (n=12)	269,0±8,0	71,9±2,0
2. Омепразол 28 днів (n=17)	244,5±10,5	81,7±2,2
3. Омепразол+меланін 28 днів (n=6)	301,2±11,9	86,6±1,7
Статистичний показник $\Sigma=35$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Отже, за умов корекції омепразоліндукованої гіпергастринемії меланіном відбувається нормалізація синтезу регуляторних поліамінів та білоксинтезувальної функції слинних залоз.

**ВИСНОВКИ.** Довготривале застосування омепразолу призводить до гіпергастринемії та розвитку патологічних змін у слинних залозах

щурів, зокрема дисбалансу NO-ергічної системи і синтезу регуляторних поліамінів. Експериментальна корекція омепразоліндукованої гіпергастринемії із застосуванням меланіну нормалізує активність NOS, вміст нітритів, сприяє нормалізації активності орнітиндекарбоксілази, синтезу регуляторних поліамінів у слинних залозах тварин.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лабораторные методы исследования в клинике / [В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотиницкая и др.]. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.
2. Савицький Я. М. Вплив меланіну на секреторну функцію шлунка, процеси цитопротекції та моторику проксимального відділу травної системи : дис. ... канд. мед. наук / Савицький Я. М. – Львів, 2002. – 133 с.
3. Храмов В. А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека / В. А. Храмов // Клин. лаб. диагностика. – 1997. – № 4. – С. 14–15.
4. Чижанська Н. В. Дослідження механізмів антистресової дії меланіну : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук / Н. В. Чижанська. – К., 2008. – 17 с.
5. Agar N. Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage? / N. Agar, A. R. Young // Mutation Research. – 2005. – **571**. – С. 121–132.
6. Effect of omeprazole on gastric acid secretion and plasma gastrin in man / L. Olbe, C. Cederberg, T. Lind, M. Olausson // Scand J. Gastroenterology. – 1989. – **24** (suppl. 166). – P. 27–32.
7. Hevel J. M. Purification of the inducible murene macrophage nitric oxide synthase / J. M. Hevel // J. Biol. Chem. – 1991. – **266**, № 34. – P. 22.

**К. С. Непорада<sup>1</sup>, Т. В. Береговая<sup>2</sup>, А. А. Сухомлин<sup>1</sup>**  
УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ<sup>1</sup>, ПОЛТАВА  
КИЕВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ТАРАСА ШЕВЧЕНКО<sup>2</sup>

### **ВЛИЯНИЕ МЕЛАНИНА НА АКТИВНОСТЬ NO-СИНТАЗЫ, $\alpha$ -АМИЛАЗЫ И ОРНИТИНДЕКАРБОКСИЛАЗЫ В СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗАХ В УСЛОВИЯХ ОМЕПРАЗОЛИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРГАСТРИНЕМИИ**

#### **Резюме**

*На модели омепразолиндуцированной гипергастринемии исследовано развитие патологических изменений в тканях слюнных желез крыс, которые нормализовались путем введения меланина.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** омепразол, гипергастринемия, нитриты, NO-синтаза, меланин, полиамины, слюнные железы.

**K. S. Noporada<sup>1</sup>, T. V. Berehova<sup>2</sup>, A. A. Sukhomlyn<sup>1</sup>**  
UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY<sup>1</sup>, POLTAVA  
TARAS SHEVCHENKO KYIV NATIONAL UNIVERSITY<sup>2</sup>

### **INFLUENCE OF MELANIN ON ACTIVITY OF THE NO-ERGIC SYSTEM, $\alpha$ -AMYLASE AND ORNITINDECARBOXYLASE OF THE SALIVARY GLANDS UNDER CONDITIONS OF THE OMEPRAZOLEINDUCED HYPERGASTRINEMIA**

#### **Summary**

*Under model of omeprazole-induced hypergastrinemia pathological changes in salivary glands tissues appear that are normalized after administration of melanin.*

**KEY WORDS:** omeprazole, hypergastrinemia, nitrite, NO-ergic system, melanin, polyamines, salivary glands.

Отримано 02.07.14

**Адреса для листування:** К. С. Непорада, Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, Полтава, 36024, Україна.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ *LACTOBACILLUS REUTERI* (BIOGAIA) НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ СТРАВХОДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЕОЗИНОФІЛЬНОГО ЕЗОФАГІТУ У ШКОЛЯРІВ

У статті розглянуто сучасні підходи до лікування еозинοфільного езофагіту в дітей шкільного віку. Встановлено, що введення у комплекс терапії еозинοфільного езофагіту пробіотичного препарату "*Lactobacillus reuteri* Protectis" істотно впливає на результати лікування дітей, що проявляється достовірним зменшенням кількості еозинοфілів у слизовій оболонці стравоходу дітей порівняно з дітьми, які не отримували пробіотичного препарату в комплексі лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: діти, еозинοфільний езофагіт, пробіотики, Біогаєя.

ВСТУП. Еозинοфільний езофагіт (ЕоЕ) є одним із проявів харчової алергії (ХА), яку часто розглядають як варіант аномальної імунної відповіді слизових оболонок травної системи на різноманітні харчові алергени, переважно внаслідок порушення бар'єрних функцій слизових оболонок [7].

Механізм дії пробіотиків інтенсивно вивчають. На сьогодні чітко доведено, що певні пробіотичні штами можуть впливати на імунні функції за допомогою різних шляхів, включаючи дію на ентероцити, антигенпрезентуючі клітини, локальні дендритні клітини, регуляторні Т-клітини, ефекторні Т- і В-клітини [1]. Науково доведено, що бактерії коменсали зменшують місцевий запальний процес [2], і, як мінімум, один пробіотичний штам здатен сприяти зміцненню кишкового бар'єру [3], потенційно зменшуючи можливість антигенного навантаження. Декілька протизапальних ефектів пробіотиків здійснюється опосередковано через толл-лайкрецептори (TLR), включаючи TLR9 і, можливо, TLR2, TLR3 та TLR4 ентероцитів [9]. Інтестинальна мікробіота також сприяє продукуванню ентероцитами TNF- $\beta$  і простагландину E2, які, у свою чергу, сприяють розвитку імунологічної толерантності з участю дендритних клітин [5]. У роботах вчених було показано, що споживання пробіотичних бактерій дітьми з atopічними захворюваннями або ХА призводить до збільшення інтерферону- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), інтерлейкінів (IL) – IL-5, IL-10, фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Інші дослідження довели, що пробіотики підвищують активність дендритних клітин, посилюють активність і диференціацію Т1-хелперів, © М. І. Городиловська, 2014.

збільшують імунорегулюючу активність у травній системі [8], посилюють синтез імунорегуляторних цитокінів (IL-10) [4]. Відомо, що алергічні захворювання частково пов'язані з порушенням Th1/Th2-цитокінового балансу в бік активації Th2-клітин, що призводить до збільшення Th2-цитокінів, таких, як IL-4, IL-5 й IL-13, що, у свою чергу, зумовлює індукцію синтезу IgE й IgA, активацію опасистих клітин та еозинοфілів, які пов'язані з більшістю алергічних симптомів. Пробіотичні бактерії здатні інгібувати Th2- й активізувати Th1-відповідь, продукцію Th1-цитокінів, таких, як IFN- $\gamma$ , IL-2 і IL-12 [6].

Метою роботи було визначити ефективність використання пробіотичних штамів *Lactobacillus reuteri* в комплексі лікування еозинοфільного езофагіту в дітей шкільного віку.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під нашим спостереженням перебувало 40 дітей віком 6–17 років з діагнозом ЕоЕ, які лікувалися у відділенні дитячої гастроентерології міської дитячої клінічної лікарні м. Львова. Залежно від схеми лікування дітей розподілили на 2 групи.

Основну групу склали 20 дітей, яким було призначено елімінаційну або гіпоалергенну дієту (залежно від результатів шкірних алергопроб), левоцетиризин у дозі 5 мг 1 раз на добу вранці натще, пробіотичні бактерії *L. reuteri* в дозі  $10^8$  життєздатних бактерій по таблетці (Біогаєя) 1 раз на добу незалежно від приймання їжі. Контрольну групу становили 20 дітей, які отримували елімінаційну або гіпоалергенну дієту та левоцетиризин у дозі 5 мг 1 раз на добу вранці натще. Курс лікування тривав один місяць, після чого проводили повторну ЕФГДС з біопсією

слизової оболонки (СО) стравоходу для визначення ефективності проведеного лікування.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Визначальною методикою при встановленні діагнозу ЕоЕ є ендоскопічне дослідження з біопсією. Слід зазначити, що присутність еозинофілів у нормі не характерна для стравоходу. Згідно з отриманими нами даними, в дітей основної групи у біоптатах СО стравоходу в середньому було (18,4±3,27) еозинофіла у полі зору як у дистальному, так і в середньому відділах стравоходу, а в дітей контрольної групи – (17,8±2,19) еозинофіла. Еозинофільні мікроабсцеси виявлено в 45 і 40 % біоптатів дітей основної та контрольної груп, дегрануляцію еозинофілів – у 25 та 30 %, гіперплазію базального шару епітелію (понад 20 % товщини епітелію) – у 60 % дітей основної та 50 % дітей контрольної групи, міжклітинний набряк – у 85 та 75 % дітей відповідно.

Після проведеного лікування спостерігали покращення усіх показників в обох групах дітей

(табл.). Так, множинні білісуваті нальоти діаметром 0,1–0,2 см за типом “крипт-абсцесів”, які було виявлено при первинній ЕФГДС, повністю регресували в 75 % дітей основної та 55 % дітей контрольної групи, частково – у 25 і 45 % дітей відповідно.

Кількість еозинофілів у біоптатах СО стравоходу зменшилась у двох групах, зокрема в основній групі вона становила (4,7±1,56) еозинофіла в п/з проти (18,4±3,267) еозинофіла в п/з на початку дослідження, а у групі контролю – (9,95±2,09) еозинофіла в п/з проти (17,8±2,19) еозинофіла відповідно. Істотно кращу динаміку спостерігали в дітей основної групи ( $p < 0,05$ ). Через місяць лікування у біоптатах СО стравоходу дітей обох груп не було виявлено еозинофільних мікроабсцесів та дегрануляції еозинофілів, утримувалися гіперплазія базального шару епітелію у 10 % біоптатів дітей основної групи та 15 % біоптатів дітей контрольної групи, міжклітинний набряк – у 10 і 20 % відповідно.

Таблиця – **Ендоскопічні та морфологічні показники слизової оболонки стравоходу в дітей основної і контрольної груп**

Ознака	На початку дослідження		Після проведеного лікування			
	основна група	контрольна група	основна група		контрольна група	
<i>Ендоскопічні:</i> множинні білісуваті нальоти (%)	100	100	повний регрес 75	частковий регрес 25	повний регрес 65	частковий регрес 35
<i>Морфологічні:</i> 1. Еозинофільна інфільтрація СО (еоз. у п/з)	18,4±3,26	17,8±2,19	4,7±1,56*		9,95±2,09*	
2. Еозинофільні мікроабсцеси (%)	45	40	0		0	
3. Дегрануляція еозинофілів (%)	25	30	0		0	
4. Гіперплазія базального шару епітелію (%)	60	50	5		15	
5. Міжклітинний набряк (%)	85	75	10		15	

Примітка. \* – вірогідність відмінностей між показниками основної і контрольної груп при другому дослідженні ( $p < 0,05$ ).

**ВИСНОВКИ.** Введення в комплекс терапії еозинофільного езофагіту пробіотичного препарату “Lactobacillus reuteri Protectis” (Біогая) 1 раз на добу незалежно від приймання їжі протягом одного місяця позитивно впливає на результати лікування дітей з ЕоЕ, що проявля-

ється достовірним зменшенням кількості еозинофілів у слизовій оболонці стравоходу дітей порівняно з дітьми, які не отримували цього препарату в комплексі лікування. Пробіотичний препарат “Біогая” є безпечним, добре переноситься дітьми і не викликає побічних реакцій.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon-gamma responses in very young children with atopic dermatitis / S. L. Prescott, J. A. Dunstan, J. Hale [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2005. – **35**. – P.1557–1564.

2. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA / D. Kelly, J. I. Campbell, T. P. King [et al.] // Nat. Immunol. – 2004. – **5**. – P.104–112.

3. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis / V. Rosenfeldt, E. Benfeldt, N. H. Valerius [et al.] // *J. Pediatr.* – 2004. – **145**. – P. 612–616.

4. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cell / K. M. Lammers, P. Brigidi, B. Vitali [et al.] // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2003. – **38**. – P. 165–172.

5. Newberry R. D. Spontaneous and continuous cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E2 production by stromal cells in the murine small intestine lamina propria: directing the tone of the intestinal immune response / R. D. Newberry, J. S. McDonough, W. F. Stenson // *J. Immunol.* – 2001. – **166**. – P. 4465–4472.

6. Probiotics in Treatment and/or Prevention of Allergies. From: *Nutrition and Health: Probiotics in Pediatric Medicine* Edited by: S. Michail and P. M. Sherman © Humana Press. – P. 243–261.

7. Sampson H. A. Update on food allergy / H. A. Sampson // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2004. – **113**. – P. 805–819.

8. Streptococcus pyogenes and Lactobacillus rhamnosus differentially induce maturation and production of Th1-type cytokines and chemokines in human monocyte-derived dendritic cells / V. Veckman, M. Miettinen, J. Pirhonen [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – **75**. – P. 764–771.

9. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis / D. Rachmilewitz, K. Katakura, F. Karmeli [et al.] // *Gastroenterology.* – 2004. – **126**. – P. 520–528.

**М. И. Городиловская**

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ LACTOBACILLUS REUTERI (BIOGAIA) НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ПИЩЕВОДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА У ШКОЛЬНИКОВ

### Резюме

*В статье рассмотрены современные подходы к лечению эозинофильного эзофагита у детей школьного возраста. Установлено, что включение в комплекс терапии эозинофильного эзофагита пробиотического препарата "Lactobacillus reuteri Protectis" существенно влияет на результаты лечения детей, что проявляется достоверным уменьшением количества эозинофилов в слизистой оболочке пищевода детей по сравнению с детьми, которые не получали пробиотического препарата в комплексе лечения.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **дети, эозинофильный эзофагит, пробиотики, Биогайя.**

**М. I. Horodylovska**

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## STUDY OF LACTOBACILLUS REUTERI (BIOGAIA) ACTION ON THE ESOPHAGEAL MUCOSA IN COMPLEX TREATMENT OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN SCHOOLCHILDREN

### Summary

*The article describes the new approaches to the treatment of eosinophilic esophagitis in schoolchildren. It is established that the inclusion of probiotic Lactobacillus reuteri Protectis into the complex therapy of eosinophilic esophagitis significantly affect into the results of treatment of children. It manifests with significant decrease in the number of eosinophils in the esophageal mucosa in children compared with children who did not receive probiotic in combination treatment.*

KEY WORDS: **children, eosinophilic esophagitis, probiotics, BioGaia.**

Отримано 08.07.14

Адреса для листування: М. І. Городиловська, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна.

**РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ ТРИПЕПТИДІВ AED ТА EDL ПРИ ЗАСТОСУВАННІ  
ЗА УМОВ ГЕНТАМІЦИНОВОЇ НЕФРОПАТІЇ**

*Досліджено вплив трипептидів AED та EDL на функціональний стан нирок щурів з гентаміциновою нефропатією. Курсове застосування пептидів призвело до збільшення діурезу, зменшення протеїнурії та екскреції іонів натрію і калію, що вказує на наявність нефропротекторного ефекту в досліджуваних пептидів з більш вираженим впливом трипептиду AED.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гентаміцинова нефропатія, пептиди, нефропротекція.

**ВСТУП.** Аміноглікозиди є потужними бактерицидними антибіотиками, але можливість розвитку нефро- та ототоксичності серйозно обмежує їх використання, що часто вимагає припинення застосування цих препаратів [7]. Центральним аспектом нефротоксичності гентаміцину є тубулярний ефект, який варіює від втрати щіткової облямівки до тубулярного некрозу [6]. Встановлено, що у 30 % пацієнтів при використанні аміноглікозидів протягом 7 днів і більше з'являються ознаки ураження нирок, тому стратегія зменшення їх токсичності є актуальним напрямом досліджень [5, 8].

Для дослідження було обрано олігопептиди AED (Ala-Glu-Asp) і EDL (Glu-Asp-Leu), розроблені в Санкт-Петербурзькому інституті біорегуляції та геронтології (РФ). Згідно з результатами останніх досліджень, вказані пептиди стимулюють ріст органотипових культур клітин нирок тварин, регулюють експресію маркерів клітинного оновлення та апоптозу, мають регуляторні властивості й проявляють тканино-специфічну дію [3, 4].

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Досліди проведені на 28 статевозрілих нелінійних білих щурах масою 150–200 г. Тварин було поділено на 4 групи (n=7): 1-ша – інтактний контроль; 2-га – гентаміцинова нефропатія, яку відтворювали шляхом внутрішньом'язового введення щурам 4 % розчину гентаміцину сульфату в дозі 80 мг/кг один раз на добу протягом 6 днів [2]; тваринам 3–4 груп через 40 хв після кожної ін'єкції гентаміцину вводили трипептид EDL (3 мкг/кг) та трипептид AED (3 мкг/кг) відповідно. Функціональний стан нирок щурів оцінювали на 7 добу за умов водного навантаження

© Т. С. Щудрова, І. І. Заморський, 2014.

за показниками діурезу, кліренсу креатиніну, екскреції білка із сечею, реабсорбції та екскреції іонів натрію і калію із сечею [1]. Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під ефірною анестезією.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Курсове введення гентаміцину призвело до розвитку токсичної нефропатії, яка проявлялась значним порушенням функціонального стану нирок (табл.), зокрема зменшенням діурезу в 2,2 раза та кліренсу креатиніну в 3,8 раза, що супроводжувалось розвитком вираженої протеїнурії зі збільшенням екскреції білка в 9,3 раза порівняно з групою інтактного контролю. Застосування трипептидів EDL та AED сприяло нівелюванню нефротоксичної дії гентаміцину. В групі щурів, яким вводили пептид EDL, встановлено достовірне збільшення діурезу в 1,7 раза, що супроводжувалось збільшенням ШКФ, на що вказувало збільшення кліренсу креатиніну в 2,9 раза порівняно з групою нелікованих тварин. Введення пептиду AED призвело до збільшення діурезу (в 1,3 раза) та кліренсу креатиніну (в 1,8 раза), але відмінності з групою патології були недостовірними. Захисний вплив досліджуваних пептидів проявлявся значним зменшенням протеїнурії: екскреція білка знизилася в 5,8 раза та майже досягла рівня контрольних значень у 3-й групі тварин і зменшилася в 1,8 раза у 4-й групі. За відсутності ниркової патології близько 99 % іонів натрію та 85–95 % іонів калію реабсорбуються каналцями нирок. При розвитку гентаміцинової нефропатії ураження каналців нефронів супроводжувалось посиленням екскреції електролітів, на що вказувало збільшення показників фракційної екскреції натрію ( $FE_{Na^+}$ ) до 4,6 %, що

зумовлено послабленням процесів реабсорбції іона. Про значні втрати калію свідчило зростання показника фракційної екскреції іона ( $FE_{K^+}$ ) до 86,4 %, що супроводжувалось розвитком гіпокаліємії. Курсове застосування пептиду EDL призвело до посилення реабсорбції іонів натрію на 3,1 %, що поєднувалось із зменшенням показників  $FE_{Na^+}$  та  $FE_{K^+}$  до рівня фізіологічної

норми. Трипептид AED достовірно зменшував  $FE_{Na^+}$  (на 2,2 %) та  $FE_{K^+}$  (на 59,1 %), але показники залишалися значно вищими за контрольні значення, що свідчило про менш виражений протекторний вплив пептиду на клітини ниркових каналців. Водночас встановлено, що обидва пептиди попереджували розвиток гіпокаліємії.

Таблиця – Функціональний стан нирок щурів при застосуванні пептидів EDL та AED за умов розвитку гентаміцинової нефропатії ( $M \pm SD$ ,  $n=7$ )

Показник	Контроль	Гентаміцинова нефропатія	Гентаміцин+EDL	Гентаміцин+AED
Діурез, мл	4,83±0,13	2,21±0,50 $p_1 \leq 0,01$	3,80±0,62 $p_2 \leq 0,05$	2,90±0,38
Кліренс креатиніну, мкл/2 год	56,49±6,34	14,88±3,61 $p_1 \leq 0,05$	43,03±7,63 $p_2 \leq 0,01$	26,23±6,36
Екскреція білка, мг/2 год	0,022±0,01	0,186±0,02 $p_1 \leq 0,01$	0,032±0,003 $p_2 \leq 0,01$	0,106±0,02 $p_2 \leq 0,05$
Фракційна екскреція $Na^+$ , %	0,47±0,1	4,6±0,6 $p_1 \leq 0,01$	0,87±0,2 $p_2 \leq 0,01$	2,2±0,7 $p_2 \leq 0,05$
Реабсорбція $Na^+$ , %	99,1±0,2	94,0±1,3 $p_1 \leq 0,01$	97,1±0,6 $p_2 \leq 0,05$	96,4±0,7
Фракційна екскреція $K^+$ , %	4,2±0,6	86,4±15,2 $p_1 \leq 0,01$	12,0±1,5 $p_2 \leq 0,01$	27,3±3,0 $p_2 \leq 0,01$
Концентрація $K^+$ у плазмі, ммоль/л	5,29±0,30	4,68±0,24 $p_1 \leq 0,01$	5,82±0,22 $p_2 \leq 0,01$	5,54±0,40 $p_2 \leq 0,05$

Примітки:

1.  $p_1$  – показник достовірності різниці з групою контролю.
2.  $p_2$  – показник достовірності різниці з групою гентаміцинової нефропатії.

**ВИСНОВОК.** Введення трипептидів EDL та AED сприяло покращенню видільної функції нирок за умов розвитку гентаміцинової нефропатії. При цьому більш виражений протек-

торний ефект виявлено під час курсового застосування пептиду AED, який зменшував показники екскреції білка, фракційної екскреції натрію та калію до рівня фізіологічної норми.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М., 2009. – 880 с.
2. Методи експериментального моделювання ураження нирок при фармакологічних дослідженнях: методичні рекомендації ДФУ України / С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець [та ін.]. – К., 2009. – С. 9–10.
3. Пептиды регулируют экспрессию сигнальных молекул в клеточных культурах почек при старении in vitro / В. Х. Хавинсон, Н. С. Линькова, В. О. Полякова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – № 2. – С. 227–230.
4. Эпигенетические аспекты пептидной регуляции старения / В. Х. Хавинсон, А. Ю. Соловьев, Д. В. Жилинский [и др.] // Усп. геронтол. – 2012. – 25, № 1. – С. 11–22.
5. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury / D. Fliser, M. Laville, A. Covic [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012. – 27. – P. 4263–4272.
6. An integrative overview on the mechanisms underlying the renal tubular cytotoxicity of gentamicin / Y. Quiros, L. Vicente-Vicente, A. I. Morales [et al.] // Toxicol. Sci. – 2011. – 119(2). – P. 245–256.
7. Balakumar P. Gentamicin-induced nephrotoxicity: Do we have a promising therapeutic approach to blunt it? / P. Balakumar, A. Rohilla, A. Thangathirupathi // Pharmacol. Res. – 2010. – 62(3). – P. 179–186.
8. Experimental gentamicin nephrotoxicity and agents that modify it: a mini-review of recent research / B. H. Ali, M. Al Za'abi, G. Blunden [et al.] // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2011. – 109(4). – P. 225–232.



**Т. С. Щудрова, И. И. Заморский**  
БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ЧЕРНОВЦЫ

## **РЕНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРИПЕПТИДОВ AED И EDL ПРИ ПРИМЕНЕНИИ В УСЛОВИЯХ ГЕНТАМИЦИНОВОЙ НЕФРОПАТИИ**

### **Резюме**

*Исследовано влияние трипептидов AED и EDL на функциональное состояние почек крыс с гентамициновой нефропатией. Курсовое применение пептидов привело к увеличению диуреза, уменьшению протеинурии и экскреции ионов натрия и калия, что указывает на наличие нефропротекторного эффекта в исследованных пептидов с более выраженным влиянием трипептида AED.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гентамициновая нефропатия, пептиды, нефропротекция.

**T. S. Shchudrova, I. I. Zamorskyi**  
BUKOVYNA STATE MEDICAL UNIVERSITY, CHERNIVTSI

## **RENAL EFFECTS OF THE TRIPEPTIDES AED AND EDL UNDER THE CONDITIONS OF GENTAMICIN NEPHROPATHY**

### **Summary**

*The influence of the tripeptides AED and EDL on the functional state of rats' kidneys with gentamicin nephropathy was studied. The course peptides treatment have led to increase of diuresis, decrease of proteinuria and sodium and potassium ions excretion, indicating on the nephroprotective effect of the studied peptides with more significant effect of tripeptide AED.*

**KEY WORDS:** gentamicin nephropathy, peptides, nephroprotection.

Отримано 16.07.14

**Адреса для листування:** Т. С. Щудрова, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, Чернівці, 58002, Україна.

## ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПОРУШЕННЯ НИРКОВОГО ТРАНСПОРТУ ІОНІВ НАТРІЮ В ДИНАМІЦІ ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ

*Експериментальне гостре ураження легень чинить суттєвий негативний вплив на функціональний стан нирок, який проявляється порушеннями процесів фільтрації, секреції, проксимального і дистального транспорту іонів натрію, що досягають максимуму через 2 год з періодом тимчасового благополуччя через 12 год і повторним погіршенням, проте меншим за амплітуду, через 24 год.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостре ураження легень, нирки, транспорт іонів натрію.

**ВСТУП.** Гостре ушкодження легень (ГУЛ) – клінічний синдром гострої дихальної недостатності зі значною захворюваністю і смертністю [8]. Він є поліетіологічним та може розвиватися у хворих як з легеневою, так і з позалегеневою патологіями. Незважаючи на прямий вплив на епітеліальні клітини чи результат віддаленого системного запального процесу, опосередкованого цитокінами, розвиток ГУЛ має схожі патофізіологічні механізми. В їх основі лежить дифузний запальний процес у легенях із гострим розвитком у пацієнтів гіпоксії, тахіпное та зниженням еластичності легень [6].

Важливе місце в патогенезі ГУЛ відводять системним порушенням. Сюди належать порушення кислотно-лужної рівноваги, водно-електролітної, осмотичної і колоїдно-осмотичної рівноваги [5]. У патологічний процес втягуються практично всі внутрішні органи, в тому числі й нирки.

У наших попередніх роботах було показано, що вже через 2 год експериментального ГУЛ у тканині нирки активізуються процеси ліпопероксидації, знижується активність ферментів антиоксидантного захисту, порушується антиоксидантно-прооксидантний баланс. Ці процеси поступово відновлюються до 24 год, не досягаючи норми [1, 3, 4]. Усе це не могло не відобразитися на функціональному стані нирок. Немає даних про порушення ниркового транспорту іонів натрію, які характеризують функціональну здатність проксимального і дистального відділів нефрона та лежать в основі патогенезу водно-електролітних порушень.

Метою роботи було встановити особливості ниркового транспорту іонів натрію в динаміці ГУЛ.

© П. А. Сас, Ю. І. Бондаренко, 2014.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** В експериментах використано 30 нелінійних білих щурів-самців масою 160–180 г. Усіх тварин поділили на п'ять груп – контрольну і чотири дослідних. У дослідних групах під тіопентало-натрієвим наркозом (40 мг·кг<sup>-1</sup> маси) тваринам моделювали ГУЛ шляхом введення у трахею соляної кислоти (рН 1,2) в дозі 1,0 мл·кг<sup>-1</sup> на вдиху [7]. Контрольним тваринам вводили еквівалентний об'єм ізотонічного розчину натрію хлориду.

Через 1, 6, 12 і 24 год після моделювання ГУЛ у піддослідних тварин визначали функціональний стан нирок методом водного навантаження [2]. Його виконували за 2 год до евтаназії: через металевий зонд у шлунок вводили підігріту до 30 °С водогінну воду в об'ємі 5 % від маси тіла щура. Сечу збирали протягом 2 год. Після забору сечі під тіопентало-натрієвим знеболюванням, відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), проводили забій щурів методом тотального кровопускання із серця. У сечі й сироватці крові визначали концентрацію іонів натрію і розраховували величини його проксимального та дистального транспорту, екскреції і фільтрації, а також відносну реабсорбцію води.

Отримані цифрові дані підлягали статистичному аналізу. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** За умов модельованого ГУЛ виникали істотні порушення транспорту іонів натрію на тлі практично збереженої відносної реабсорбції води (табл.).

Останній показник практично не відрізнявся від рівня контролю через 2, 6 і 12 год після моделювання ГУЛ. Через 24 год рівень реабсорбції

води збільшувався і ставав статистично достовірно більшим від рівня контролю та попереднього терміну спостереження ( $p < 0,05$ ).

Таблиця – **Порушення транспорту іонів натрію в динаміці гострого ураження легень ( $M \pm m$ )**

Контроль (n=6)	Гостре ураження легень			
	2 год (n=6)	6 год (n=6)	12 год (n=6)	24 год (n=6)
Відносна реабсорбція води, %				
89,25±1,12	91,32±0,53	91,37±0,32	90,62±0,36	92,21±0,28
Проксимальний транспорт натрію, мкмоль·хв <sup>-1</sup> ·100 г <sup>-1</sup>				
41,64±4,55	21,21±2,31*	23,33±1,18*	53,44±3,73	37,52±2,78
Дистальний транспорт натрію, мкмоль·2 год <sup>-1</sup> ·100 г <sup>-1</sup>				
4,69±0,18	1,94±0,15*	2,19±0,15*	5,42±0,38	3,12±0,22*
Натрій сироватки крові, ммоль·л <sup>-1</sup>				
132,0±1,3	161,0±4,9*	163,5±1,8*	148,0±7,9	150,7±3,0*
Натрій сечі, ммоль·л <sup>-1</sup> ·100 г <sup>-1</sup>				
1,36±0,01	1,69±0,10*	1,60±0,06*	1,32±0,13	1,56±0,09
Екскреція натрію із сечею, мкмоль·хв <sup>-1</sup> ·100 г <sup>-1</sup>				
0,049±0,002	0,021±0,002*	0,021±0,001*	0,049±0,005	0,033±0,004*
Фільтрація іонів натрію, мкмоль·хв <sup>-1</sup> ·100 г <sup>-1</sup>				
46,38±4,63	23,18±2,44*	25,51±1,21*	58,92±3,95	40,68±2,98

Примітка. \* – вірогідність відмінностей показників стосовно контрольної групи тварин ( $p < 0,05$ ).

Проксимальний транспорт іонів натрію через 2 і 6 год після моделювання ГУЛ істотно знижувався стосовно контролю (відповідно, на 49,1 і 44,0 %,  $p < 0,05$ ).

Через 12 год істотно збільшувався досліджуваній показник, що ставав на 28,3 % вищим від контролю і, відповідно, від попередніх термінів спостереження (більше ніж у 2 рази,  $p < 0,05$ ). Через 24 год показник знижувався, порівняно з попереднім терміном, на 29,8 %, що виявилось статистично достовірним ( $p < 0,05$ ), і досягав рівня контролю ( $p > 0,05$ ). Слід зауважити, що в цей термін показник ставав істотно більшим, ніж через 2 і 6 год спостереження (відповідно, на 76,9 і 60,8 %,  $p < 0,05$ ).

Подібну динаміку спостерігали і за величиною дистального транспорту іонів натрію. Через 2 і 6 год показник суттєво знижувався порівняно з контрольною групою (відповідно, на 58,6 і 53,3 %,  $p < 0,05$ ). Через 12 год він зростав, досягаючи рівня контролю ( $p > 0,05$ ), що виявилось, відповідно, у 2,79 і 2,47 рази більшим порівняно з 2 і 6 год після моделювання ГУЛ ( $p < 0,05$ ). Через 24 год показник знижувався і на 42,4 % був меншим від попереднього терміну спостереження, що виявилось статистично значущим ( $p < 0,05$ ). За цих експериментальних умов показник ставав на 33,5 % меншим від рівня контролю ( $p < 0,05$ ), проте, відповідно, на 60,8 і 42,5 % був більшим, ніж через 2 і 6 год після моделювання ГУЛ ( $p < 0,05$ ).

Порушення проксимального і дистального транспорту іонів натрію зумовили патологічні відхилення його вмісту в сироватці крові й сечі. Так, у сироватці крові показник зростав і був через 2, 6 і 24 год статистично достовірно більшим, ніж у контролі (відповідно, на 22,0, 23,9 і 14,2 %,  $p < 0,05$ ). Через 12 год вміст у сироватці крові натрію знижувався, що виявилось статистично не достовірним порівняно з попереднім терміном спостереження ( $p > 0,05$ ). Разом із тим, не було істотних відмінностей показника стосовно контрольної групи ( $p > 0,05$ ), що зумовлено значним варіаційним розкидом досліджуваного показника.

У свою чергу, вміст натрію в сечі теж через 2 і 6 год після моделювання ГУЛ статистично достовірно зростав (відповідно, на 24,3 і 17,6 %,  $p < 0,05$ ). Через 12 год показник знижувався, а через 24 год – підвищувався, що виявилось статистично не достовірним порівняно з контрольною групою ( $p > 0,05$ ). Ці коливання зумовили статистично значуще зменшення показника через 12 год порівняно з 2 год, коли він досягав найбільшої величини (на 21,9 %,  $p < 0,05$ ).

Виявлені порушення транспорту іонів натрію зумовили значне зниження його екскреції із сечею. Через 2 і 6 год показник зменшувався, порівняно з контрольною групою, в середньому в 2,33 рази ( $p < 0,05$ ). Через 12 год показник значно зростав, досягаючи рівня контролю ( $p > 0,05$ ), і виявився статистично достовірно більшим, ніж через 2 і 6 год після моделювання

ГУЛ ( $p < 0,05$ ). Через 24 год екскреція іонів натрію із сечею знову знижувалася (на 32,6 % порівняно з контролем), проте показник був істотно більшим, ніж через 2 і 6 год (у середньому на 57,1 %,  $p < 0,05$ ).

Подібною виявилася і фільтрація іонів натрію. Через 2 і 6 год показник значно знижувався порівняно з контрольною групою (відповідно, на 50,0 і 45,0 %,  $p < 0,05$ ). Через 12 год він значно зростав, на 27,0 % перевищуючи рівень контролю. За цих експериментальних умов показник у 2,54 раза виявився більшим, ніж аналогічний, визначений через 2 год після моделювання ГУЛ ( $p < 0,05$ ), та у 2,31 раза – порівняно з показником, визначеним через 6 год після моделювання ГУЛ ( $p < 0,05$ ). Через 24 год фільтрація іонів натрію знижувалася порівняно з попереднім терміном спостереження (на 31,0 %,  $p < 0,05$ ) й досягала рівня контролю ( $p > 0,05$ ). В цей термін спостереження величина досліджуваного показника суттєво перевищувала аналогічний 2 і 6 год спостереження (відповідно, на 75,5 і 59,5 %,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, під впливом експериментального ГУЛ через 2 і 6 год після моделювання суттєво знижується фільтрація іонів натрію, що сприяє їх накопиченню в сироватці крові. Крім цього, порушується проксимальний і дистальний транспорт іонів натрію, внаслідок чого в сечі теж зростає вміст натрію. Порушення проксимального і дистального транспорту іонів натрію сприяють збільшенню його екскреції із сечею, що, як свідчать дані літератури, лежить в основі водно-електролітних порушень [6].

Через 12 год ці показники змінюються в бік покращення, причому величина дистального транспорту натрію, вмісту натрію у сироватці крові та екскреція натрію із сечею досяга-

ють рівня контролю, а фільтрація натрію стає більшою від контрольного рівня. Через 24 год знову відзначають погіршення показників, ступінь якого менший, ніж через 2 і 6 год після моделювання ГУЛ. Отже, через 12 год настає мобілізація компенсаторних механізмів, яка сприяє тимчасовому покращенню функціонального стану нирок. Це узгоджується з нашими попередніми дослідженнями, в яких через 2 і 6 год після моделювання ГУЛ істотно збільшувалася інтенсивність ліпопероксидації та знижувався антиоксидантний захист, які через 12 год змінювалися в бік покращення, а через 24 год – повторно погіршувалися [1, 3, 4]. Зіставляючи отримані результати, можна припустити, що мембранодеструктивні процеси, зумовлені впливом активних форм кисню та вільних радикалів, лежать в основі механізму порушення фільтрації, дистального та проксимального транспорту іонів натрію.

Отримані результати слід враховувати при розробці програм корекції водно-електролітного балансу за умов ГУЛ.

**ВИСНОВОК.** Експериментальне гостре ураження легень чинить суттєвий негативний вплив на функціональний стан нирок, який проявляється порушеннями процесів фільтрації, секреції, проксимального і дистального транспорту іонів натрію, які досягають максимуму через 2 год з періодом тимчасового благополуччя через 12 год і повторним погіршенням, проте меншим за амплітудою, через 24 год.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідно поглибити дослідження з вивчення механізмів порушення функціонального стану нирок за умов ГУЛ з метою розробки адекватних методів корекції.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боднар Я. Я. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу крові, тканини легень і нирок в динаміці гострого ураження легень / Я. Я. Боднар, П. А. Сас // Здобутки клініч. і експерим. медицини. – 2012. – № 2. – С. 19–21.
2. Бойчук Т. М. Патолофізіологія гепаторенального синдрому при гемічній гіпоксії / Т. М. Бойчук, Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович. – Чернівці : Медичний університет, 2012. – 192 с.
3. Бондаренко Ю. І. Порушення ферментативної ланки антиоксидантного захисту тканини нирок при гострому ураженні легень / Ю. І. Бондаренко, П. А. Сас // Вісник наук. досл. – 2014. – № 2. – С. 106–109.

4. Сас П. А. Патогенетична роль пероксидного окиснення ліпідів в пошкодженні нирок при гострому ураженні легень / П. А. Сас // Здобутки клініч. і експерим. медицини. – 2013. – № 2. – С. 162–164.
5. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury / A. Dushianthan, M. P. Grocott, A. D. Postle, R. Cusack // Postgrad. Med. J. – 2011. – **87**, № 1031. – P. 612–622.
6. Matthay M. A. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment / M. A. Matthay, R. L. Zemans // Annu. Rev. Pathol. – 2011. – **6**. – P. 147–163.
7. Predictors of hospital mortality in a population-based cohort of patients with acute lung injury //

C. R. Cooke, J. M. Kahn, E. Caldwell [et al.] // Crit. Care Med. – 2008. – 36(5). – P. 1412–1420.

8. Quality of life after acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis / D. W. Dowdy, M. P. Eid, C. R. Dennison [et al.] // Intensive. Care Med. – 2006. – 32. – P. 1115–1124.

**П. А. Сас, Ю. И. Бондаренко**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПОРТА ИОНОВ НАТРИЯ В ДИНАМИКЕ ОСТРОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ**

### **Резюме**

*Экспериментальное острое поражение легких оказывает существенное негативное влияние на функциональное состояние почек, проявляющееся нарушениями процессов фильтрации, секреции, проксимального и дистального транспорта ионов натрия, которые достигают максимума через 2 ч с периодом временного благополучия через 12 ч и повторным ухудшением, однако меньшим по амплитуде, через 24 ч.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острое поражение легких, почки, транспорт ионов натрия.

**P. A. Sas, Yu. I. Bondarenko**

I. YA. HORBACHESKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## **PATHOGENETIC ROLE OF RENAL ION TRANSPORT SODIUM IN THE DYNAMICS OF ACUTE LUNG INJURY**

### **Summary**

*Experimental acute lung injury carries a material adverse effect on renal function, manifested impaired processes of filtration, secretion, proximal and distal transport of sodium ions, which reach a maximum after 2 h with a period of temporary prosperity through 12 h and again deteriorating, but smaller in amplitude over 24 hours.*

**KEY WORDS:** acute lung injury, kidney, transport of sodium ions.

Отримано 05.08.14

**Адреса для листування:** П. А. Сас, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

**ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФУЛЕРЕНІВ C<sub>60</sub> НА ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ ТОЛУОЛУ**

*Наночастинки є значущими контамінантами навколишнього середовища. В більшості випадків наночастинки впливають на організм не ізольовано, а в поєднанні з іншими речовинами хімічної природи. Метою даної роботи було дослідити синергізм токсичних ефектів фулеренів C<sub>60</sub> і толуолу. Лабораторним щурам інтраперитонеально вводили суспензію фулеренів (60 мг/кг), толуол (0,5 мл/кг) і толуол із розчиненими в ньому фулеренами. В динаміці визначали активність у сироватці аланін- і аспартатаміно-трансфераз (АлАТ і АсАТ), лужної (ЛФ) та кислої (КФ) фосфатаз, вміст білка, сечовини і креатиніну. Під впливом чистих фулеренів досліджувані показники практично не змінювалися. Толуол підвищував активність досліджуваних ферментів у період з 3-ї до 72-ї год після введення і знижував рівень білка в сироватці. Застосування наночастинок разом із хімічним токсикантом посилювало цитолітичний ефект останнього (активність АлАТ, АсАТ і КФ достовірно зростала порівняно з тваринами, яким вводили тільки толуол). Також при поєднаному введенні толуолу з фулеренами більшою мірою, ніж при дії лише толуолу, пригнічувалися процеси синтезу білка і азотовмісних сполук у печінці. Зроблено висновок, що фулерени і толуол взаємодіють синергічно щодо індукції пошкодження печінки.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фулерени, толуол, синергізм, гепатотоксичність.

ВСТУП. У зв'язку зі швидким розвитком нанотехнологій, останнім часом штучні наночастинки та наноматеріали можуть бути важливими забруднювачами об'єктів навколишнього середовища (атмосферне повітря, вода, ґрунт і т. д.) та харчових продуктів [1–3]. У більшості випадків за умов масованого антропогенного навантаження на екосистеми наноматеріали впливають на організм людини не ізольовано, а в поєднанні з великим числом різних речовин хімічної та біологічної природи, які мають традиційний ступінь дисперсності [4–6]. Завдання оцінки інтегрального ризику, тобто зумовленого сукупною дією на організм різних за механізмом дії шкідливих чинників, вимагає дослідження механізмів їх можливої взаємодії, що призводить або до посилення токсичного ефекту (синергізм), або, навпаки, до його послаблення (антагонізм).

Метою даної роботи було дослідити можливий синергізм токсичних ефектів карбонових наночастинок C<sub>60</sub> і відомого хімічного токсиканта толуолу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди виконано на 104 безпородних щурах-самцях масою 150–180 г, яких утримували на стандартній © Л. М. Палиця, М. М. Корда, 2014.

дієти. Всіх тварин поділили на 4 групи: 1-ша – контрольна (інтактні щури), яким інтраперитонеально вводили фізрозчин (0,5 мл/кг); 2-га – щури, яким інтраперитонеально вводили 60 мг/кг суспензії фулерену C<sub>60</sub>; 3-тя – тварини, яким інтраперитонеально вводили толуол у дозі 0,5 мл/кг; 4-та – щури, яким вводили фулерен (60 мг/кг), розведений у толуолі (0,5 мл/кг). Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом через 3, 6, 24 і 72 год. У сироватці крові визначали активність аланін- та аспартатамінотрансфераз (АлАТ і АсАТ), лужної (ЛФ) та кислої (КФ) фосфатаз, концентрацію загального білка, сечовини і креатиніну за загальноприйнятими методами з використанням стандартних наборів реагентів фірми “Human” (Німеччина).

Результати виражали як середне±SEM з 8 експериментів. Зміни p<0,05 розглядали як статистично достовірні. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як видно з даних, наведених у таблиці 1, введення щурам чистої суспензії фулеренів C<sub>60</sub> у дозі 60 мг/кг не викликало достовірних змін ак-

тивності в сироватці крові ферментів маркерів цитолізу (АлАТ і АсАТ), а також активності фосфатаз (ЛФ і КФ). Спостерігали лише деяку тенденцію до підвищення активності даних ферментів у динаміці з максимумом на 24 год після введення наночастинок, проте зміни виявилися недостовірними. Не змінювалася суттєво під впливом фулеренів також здатність гепатоцитів до синтезу білка й азотовмісних продуктів. Зокрема, вміст загального білка, сечовини і креатиніну в сироватці крові тварин, яким вводили С<sub>60</sub>, не відрізнявся від такого у сироватці інтактних щурів у всі терміни дослідження.

На відміну від фулеренів, інтраперитонеальне введення тваринам толуолу в дозі 0,5 мл/кг призводило до вираженого цитолізу гепатоцитів, про що свідчило різке підвищення активності АлАТ і АсАТ (табл. 2). При цьому максимальний цитолітичний ефект спостерігали через 3 год після застосування токсиканта. У цей термін активність АлАТ зростала в 3,0 рази,

а активність АсАТ – у 2,5 рази порівняно з інтактними щурами. Про ураження печінки толуолом також свідчило виражене підвищення активності фосфатаз, яке досягало максимуму на 6 год експерименту. Так, у цей термін експерименту активність ЛФ та КФ була в 1,7 і 2,4 рази більшою, ніж відповідні показники в сироватці контрольних тварин. У пізніші строки дослідження під впливом хімічного токсиканта достовірно пригнічувалася білоксинтезувальна функція печінки (вміст загального білка в сироватці уражених тварин на 24 і 72 год експерименту зменшувався, порівняно з таким у контролі, на 25 і 28 % відповідно). Водночас на рівень сечовини і креатиніну толуол суттєвого ефекту не справив.

Проте найбільш виражено досліджувані показники змінювалися у сироватці крові щурів, яким вводили фулерени, розведені в толуолі (табл. 3). У цьому випадку активність маркерних ферментів цитолізу була достовірно вищою порівняно з групою тварин, яким вводили тільки

Таблиця 1 – Вплив фулеренів С<sub>60</sub> на показники функціонального стану печінки (M±m, n=8)

Показник	Група тварин				
	інтактні	С <sub>60</sub>			
		час після введення, год			
		3	6	24	72
АлАТ, од./л	58,95±5,23	60,48±5,35	65,65±5,90	65,08±5,61	60,03±6,44
АсАТ, од./л	143,41±10,95	148,44±10,22	158,21±10,72	160,42±11,43	142,29±10,64
Лужна фосфатаза, од./л	408,25±30,46	428,67±30,34	430,44±35,43	437,49±29,23	406,78±35,60
Кисла фосфатаза, од./л	42,22±3,52	44,25±3,76	48,12±3,37	48,49±3,97	43,88±2,81
Загальний білок, г/л	74,69±6,98	72,44±5,99	70,97±7,04	72,98±6,40	74,42±4,48
Креатинін, мкмоль/л	70,50±5,54	71,80±5,74	73,47±4,22	72,85±4,72	70,64±6,36
Сечовина, ммоль/л	9,97±1,20	10,65±1,27	8,49±1,20	8,59±1,18	10,96±1,32

Таблиця 2 – Вплив толуолу на показники функціонального стану печінки (M±m, n=8)

Показник	Група тварин				
	інтактні	толуол			
		час після введення, год			
		3	6	24	72
АлАТ, од./л	58,95±5,23	176,03±15,22*	153,50±13,47*	135,26±11,93*	118,16±10,75*
АсАТ, од./л	143,41±10,95	358,43±24,80*	329,42±22,67*	299,51±21,34*	264,71±19,59*
Лужна фосфатаза, од./л	408,25±30,46	638,85±47,57*	698,87±44,00*	657,01±42,47*	579,73±38,79*
Кисла фосфатаза, од./л	42,22±3,52	101,67±9,57*	103,04±9,93*	98,58±8,56*	85,41±6,69*
Загальний білок, г/л	74,69±6,98	69,58±5,28	67,08±4,25	55,15±3,28*	53,46±3,16*
Креатинін, мкмоль/л	70,50±5,54	68,60±6,24	67,10±7,21	73,07±8,26	68,25±7,26
Сечовина, ммоль/л	9,97±1,20	10,91±1,17	8,91±0,76	8,66±0,60	7,67±0,70

Примітка. \* – зміни достовірні порівняно з контролем (p<0,05).

Таблиця 3 – Вплив поєднаного застосування C<sub>60</sub> і толуолу на показники функціонального стану печінки (M±m, n=8)

Показник	Група тварин				
	інтактні	толуол+C <sub>60</sub>			
		час після введення, год			
		3	6	24	72
АлАТ, од./л	58,95±5,23	240,24±22,70*#	235,57±17,82*#	226,92±16,92*#	189,54±13,66*#
АсАТ, од./л	143,41±10,95	578,50±48,46*#	553,98±44,87*#	542,60±42,98*#	488,96±30,31*#
Лужна фосфатаза, од./л	408,25±30,46	660,07±62,77*	786,50±73,56*	737,73±41,71*	629,69±41,00*
Кисла фосфатаза, од./л	42,22±3,52	128,04±10,59*	165,43±9,61*#	160,21±10,96*#	145,19±9,20*#
Загальний білок, г/л	74,69±6,98	68,71±5,18	55,26±2,75*	52,35±3,35*	52,02±4,86*
Креатинін, мкмоль/л	70,50±5,54	64,27±5,83	60,45±4,54	60,39±3,25	61,62±4,28
Сечовина, ммоль/л	9,97±1,20	7,78±0,66	6,47±0,59*	6,41±0,51*	6,16±0,43*

Примітки:

1. \* – зміни достовірні порівняно з контролем (p<0,05).

2. # – зміни достовірні порівняно з групою тварин, яким вводили толуол (p<0,05).

хімічний токсикант, у всі терміни дослідження. Мала виражену тенденцію до підвищення, порівняно з 3-ю групою щурів, також активність ЛФ, а активність КФ зростала достовірно у всі терміни спостереження, крім 3 год. На відміну від інтоксикації чистим фулереном, вміст загального білка в сироватці щурів 4-ї групи достовірно пригнічувався вже на 6 год експерименту. Також при поєднаному введенні толуолу з фулеренами достовірно, порівняно з інтактними тваринами, знижувався вміст в сироватці сечовини, чого не спостерігали при застосуванні чистого толуолу.

Отже, в роботі продемонстровано, що гепатотоксичність хімічного токсиканта толуолу суттєво підвищується при його потраплянні в організм разом із карбоновими наночастинками фулеренами C<sub>60</sub>. Принципова можливість посилення токсичної дії толуолу під дією наночастинок може бути пов'язана з двома основними групами факторів. По-перше, згідно з наявними на даний час даними, наночастинок через свої малі розміри здатні відносно безперешкодно проникати через фізіологічні бар'єри організму і далі через біологічні мембрани в клітини. При цьому наночастинок, внаслідок своєї високої питомої площі поверхні й наяв-

ності некомпенсованих валентних зв'язків на міжфазних межах високої кривизни, мають здатність до адсорбції великої кількості хімічних токсикантів. Результатом такої суперпозиції властивостей може бути транспорт додаткової кількості токсикантів, пов'язаних на наночастинок, у клітини організму (т.зв. ефект “троянського коня”). По-друге, здатність наночастинок різних видів проникати в клітини і взаємодіяти з ДНК, РНК та іншими біополімерами може призводити до змін експресії генів, транскрипції і трансляції білка. У результаті можливі зміни активності ряду ферментних систем, у тому числі ферментів системи I і II фаз детоксикації ксенобіотиків та антиоксидантного захисту, що, у свою чергу, може призводити до акумуляції додаткової кількості хімічних токсикантів і не менш токсичних продуктів їх неповного метаболізму в організмі.

**ВИСНОВОК.** Карбонові наночастинок фулери і толуол взаємодіють синергічно щодо індукції пошкодження печінки. Для безпечного застосування нанотехнологій необхідні подальші біохімічні та інші дослідження для вивчення механізмів такого синергічного ефекту.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балабанов В. И. Нанотехнологии. Наука будущего / В. И. Балабанов. – М. : Эксмо, 2009. – 220 с.  
2. Глушкова А. В. Нанотехнологии и нанотоксикология – взгляд на проблему / А. В. Глушкова,

А. С. Радиллов, В. Р. Рембовский // Токсикол. вестник. – 2007. – № 6. – С. 4–9.

3. Михайленко В. М. Нанотехнології – перспективи застосування та ризики для здоров'я людини /



В. М. Михайленко, П. М. Михайленко, Л. О. Єлейко // Онкологія. – 2008. – 10, № 4. – С. 420–426.

4. Acute toxicity study of the interaction between titanium dioxide nanoparticles and lead acetate in mice / Zhang R., Niu Y., Li Y. [et al.] // Environ. Toxicol. Pharmacol. – 2010. – 30, N 1. – P. 52–60.

5. Influence of 50-nm polystyrene particles in inducing cytotoxicity in mice co-injected with carbon

tetrachloride, cisplatin, or paraquat / Shimizu Y., Isoda K., Tezuka E. [et al.] // Pharmazie. – 2012. – 67, № 8. – P. 712–714.

6. Liver injury induced by thirty- and fifty-nanometer-diameter silica nanoparticles / Isoda K., Tetsuka E., Shimizu Y. [et al.] // Biol. Pharm. Bull. – 2013. – 36, № 3. – P. 370–375.

**Л. М. Палица, С. А. Ястремская, М. М. Корда**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ Фуллеренов C<sub>60</sub> НА ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ТОЛУОЛА

### Резюме

Наночастицы являются значимыми контаминантами окружающей среды. В большинстве случаев наночастицы влияют на организм не изолированно, а в сочетании с другими веществами химической природы. Целью данной работы было исследовать синергизм токсических эффектов фуллеренов C<sub>60</sub> и толуола. Лабораторным крысам интраперитонеально вводили суспензию фуллеренов (60 мг/кг), толуол (0,5 мл/кг) и толуол с растворенными в нем фуллеренами. В динамике определяли активность в сыворотке аланин- и аспаратаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз, содержание белка, мочевины и креатинина. Под влиянием чистых фуллеренов исследуемые показатели практически не изменялись. Толуол повышал активность исследуемых ферментов в период от 3 до 72 часов после введения и снижал уровень белка в сыворотке. Применение наночастиц вместе с химическим токсикантом усиливало цитолитический эффект последнего (активность АлАТ, АсАТ и КФ достоверно возрастала по сравнению с животными, которым вводили только толуол). Также при совместном введении толуола с фуллеренами в большей степени, чем при действии только толуола, подавлялись процессы синтеза белка и азотсодержащих соединений в печени. Сделан вывод, что фуллерены и толуол взаимодействуют синергически в плане индукции повреждения печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фуллерены, толуол, синергизм, гепатотоксичность.

**L. M. Palytsia, S. O. Yastremska, M. M. Korda**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## STUDY OF FULLERENES C<sub>60</sub> EFFECT ON TOLUENE HEPATOTOXICITY

### Summary

Nanoparticles are important environmental contaminants. In most cases, the nanoparticles affect the body not in isolation but in combination with other substances of chemical nature. The aim of this study was to investigate the synergy toxicity of fullerenes C<sub>60</sub> and toluene. Laboratory rats were injected intraperitoneally with fullerene suspension (60 mg/kg), toluene (0.5 ml/kg) and fullerenes dissolved in toluene. The activity of serum alanine and aspartate aminotransferases (ALT and AST), alkaline (ALP) and acidic (AP) phosphatases, levels of protein, urea and creatinine were measured in dynamics. Under the influence of pure fullerenes the studied parameters did not change. Toluene increased activity of the studied enzymes in the period from 3rd to 72nd hour after administration and reduced the level of protein in the serum. The use of nanoparticles with chemical toxicant increased the cytolytic effect of the latter (activity of ALT, AST and AP significantly increased compared with animals injected only with toluene). Also in combined administration of toluene with fullerenes the processes of protein and nitrogen-containing compounds synthesis in the liver were suppressed more markedly than in rats exposed only to toluene. It has been concluded that fullerenes and toluene interact synergistically in terms of liver damage induction.

KEY WORDS: fullerenes, toluene, synergism, hepatotoxicity.

Отримано 03.07.14

Адреса для листування: М. М. Корда, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

## ВПЛИВ 14-ДОБОВОГО ВВЕДЕННЯ МЕЛАТОНІНУ НА СТАН ОКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ І ВМІСТ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В КРОВІ ЩУРІВ ПРИ АЛОКСАНОВОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

*Встановлено, що алоксановий діабет супроводжується збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів та окисномодифікованих білків у крові на фоні зниження вмісту гідроген сульфід у зростання активності каталази і церулоплазміну. Введення екзогенного мелатоніну впродовж 14 днів сприяло нормалізації рівня базальної глікемії, вмісту гідроген сульфід та викликало виражений антиоксидантний ефект шляхом нормалізації активності ферментів антиоксидантного захисту.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цукровий діабет, мелатонін, алоксан, гідроген сульфід, антиоксидантна система.

**ВСТУП.** Пошук засобів, які здатні покращити лікування цукрового діабету (ЦД), у зв'язку зі значною поширеністю та розвитком ускладнень цього захворювання, залишається одним з найбільш актуальних завдань у сучасній медицині. Досить поширеною є експериментальна модель алоксанового діабету, яку широко використовують для вивчення різних сторін патогенезу та патоморфології ЦД [12]. Відомо, що при ЦД відбуваються активація вільнорадикального окиснення біомолекул, виснаження антиоксидантної системи, зокрема порушується обмін сірковмісних амінокислот [1]. Порушення метаболізму вищевказаних амінокислот є істотним чинником ризику серцево-судинних захворювань, уражень нервової системи, хвороб нирок та інших патологічних станів організму. Продуктом обміну сірковмісних амінокислот є біологічно активна молекула гідроген сульфід ( $H_2S$ ). Цікавість до біологічної ролі  $H_2S$  значно посилилась у зв'язку з появою даних про його причетність до регуляції судинного тону, нейромодуляції, процесів запалення та апоптозу, агрегації тромбоцитів [9, 11].

Останнім часом науковці та медики активно вивчають фізіологічні ефекти мелатоніну на різні органи і системи організму, оскільки цей гормон епіфіза володіє сомногенним ефектом, є регулятором циркадіанної системи організму, стимулятором імунної системи, антиоксидантом, проявляє геро-, канцеро- та стресопротекторні властивості. Мелатонін має позитивний вплив на про- та антиоксидантну системи [7, 10].

© І. В. Геруш, Н. М. Лугініч, 2014.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експерименти проводили на 50 білих статевозрілих щурах-самцях масою 0,16–0,18 кг. Цукровий діабет було викликано шляхом внутрішньочеревного введення 5 % розчину моногідрату алоксану в дозі 150 мг/кг [11]. Тварин поділили на групи: 1-ша – контрольні тварини; 2-га – тварини з явним цукровим діабетом (базальна глікемія 12,8–17,2 ммоль/л); 3-тя – тварини з явним діабетом, яким о 8<sup>00</sup> щодня впродовж 14 днів інтрагастрально вводили мелатонін у дозі 10 мг/кг.

Кров у щурів отримували шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. У крові вміст глюкози визначали глюкозооксидазним методом з використанням набору реактивів "Філісіт-Діагностика" (Україна). У плазмі крові визначали вміст гідроген сульфід [11], SH-груп [5], окисномодифікованих білків (ОМБ) [8], активність церулоплазміну [2]; в гемолізаті еритроцитів – вміст ТБК-активних продуктів [4], активність каталази [6]. Результати оброблено статистично за допомогою програми STATISTICA 10 з використанням непараметричних методів варіаційної статистики: розрахунок середніх значень (M), похибки середніх значень (m), U-критерію Уїлкоксона. Вірогідною вважали різницю при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Встановлено, що за умов алоксанового цукрового діабету посилювались процеси вільнорадикального пошкодження біомолекул, про що свідчило зростання вмісту ТБК-активних продуктів у крові на 32 % (табл.).

Таблиця – Показники рівня базальної глікемії, вмісту гідроген сульфїду, стан оксидантно-антиоксидантної системи крові щурів при алоксановому цукровому діабеті та впливі мелатонїну ( $M \pm m$ ;  $n=11$ )

Показник	Група тварин		
	1-ша (контроль)	2-га (цукровий діабет)	3-тя (цукровий діабет+ мелатонін)
Глюкоза, мкмоль/л	6,8±0,28	14,48±0,39*	8,75±0,5**
H <sub>2</sub> S, мкмоль/л	58,1±2,66	25,9±1,38*	46,4±1,92**
SH-групи, ммоль/л	8,56±1,12	9,5±1,06	8,4±0,84
ТБК-активні продукти, нмоль/мл еритроцитів	8,23±1,02	10,86±1,51*	8,44±1,27
Окисномодифіковані білки, мкмоль/г білка	0,63±0,01	1,02±0,03*	0,58±0,01**
Каталаза, мкмоль/хв·л	10,75±1,42	12,1±1,56*	10,92±1,29
Церулоплазмїн, мг/л	117,41±5,62	162,28±6,12*	127,05±5,73**

Примітки:

1. \* –  $p < 0,05$  порівняно з показниками контрольної групи.

2. \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з показниками тварин із цукровим діабетом.

Окиснювальна модифікація та деструкція білків є одним із раних і найбільш важливих індикаторів пошкодження тканин при вільнорадикальній патології [3]. Встановлено зростання вмісту ОМБ плазми крові щурів із алоксановим цукровим діабетом на 62 % вище рівня контролю.

Важливим показником перебігу вільнорадикальних реакцій є активність ферментів антиоксидантного захисту, одним із найважливіших з яких є каталаза. Встановлено, що алоксановий цукровий діабет супроводжувався зростанням активності каталази в крові щурів на 13 % вище рівня контролю.

Активність церулоплазмїну плазми крові щурів із алоксановим цукровим діабетом перевищувала показники контрольної групи тварин на 38 %. Тому виявлене в експерименті зростання рівня його активності може бути пов'язане з активуванням антиоксидантної системи захисту.

Невід'ємну частину біокаталітичної системи живого організму складають функціональні SH-групи білків. Сульфгідрильні групи білків не тільки виконують каталітичну функцію, але й захищають білки від пошкоджувальної дії несприятливих факторів зовнішнього середовища [3]. Було встановлено незначне збільшення вмісту SH-груп плазми крові щурів із алоксановим цукровим діабетом порівняно з контролем. Вміст гідроген сульфїду в плазмі крові щурів із алоксановим цукровим діабетом зменшувався на 55 % порівняно з показниками контрольних тварин. Це свідчить про виснаження буферної ємності антиоксидантної системи крові.

Мелатонін є одним із найбільш сильних і універсальних ендогенних антиоксидантів, які

присутні в усіх клітинних структурах, включаючи ядро. Антиоксидантний ефект розглядають як головний біохімічний механізм дії гормону [6].

Встановлено, що введення щурам з алоксановим цукровим діабетом мелатонїну в дозі 10 мг/кг о 8<sup>00</sup> щодня впродовж 14 днів сприяло зниженню базальної глікемії, вмісту ТБК-активних продуктів в еритроцитах щурів та вмісту ОМБ у плазмі крові щурів на 43 % порівняно з показниками нелікованих тварин. Поряд із цим, введення мелатонїну сприяло й нормалізації активності антиоксидантних ферментів крові щурів з алоксановим цукровим діабетом: активність каталази вірогідно не відрізнялася від контролю, а активність церулоплазмїну еритроцитів була нижчою на 22 % порівняно з показниками нелікованих тварин.

Введення мелатонїну щурам з алоксановим цукровим діабетом сприяло зростанню вмісту гідроген сульфїду в крові щурів на 79 %.

**ВИСНОВКИ.** Алоксановий цукровий діабет супроводжується збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів та окисномодифікованих білків у крові на фоні зниження вмісту гідроген сульфїду та зростання активності каталази і церулоплазмїну. За умов явного цукрового діабету введення щурам з алоксановим цукровим діабетом екзогенного мелатонїну в дозі 10 мг/кг о 8<sup>00</sup> щодня впродовж 14 днів сприяло нормалізації вмісту гідроген сульфїду, викликало виражену антиоксидантну дію, знижуючи вільнорадикальне окиснення та нормалізуючи активність ферментів антиоксидантного захисту в крові тварин.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вплив гідроген сульфїду на систему гемостазу щурів / Н. В. Заїчко, Т. М. Платонова, Т. М. Чернишенко [та ін.] // Мед. перспективи. – 2010. – **15**, № 1. – С. 15–20.
2. Выдыборец С. В. Метод диагностики металлодефицитных состояний у доноров крови / С. В. Выдыборец // Лаб. диагностика. – 1999. – № 1. – С. 16–18.
3. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е. Е. Дубинина, А. В. Пустигина // Укр. біохім. журн. – 2008. – **8**, № 6. – С. 5–17.
4. Камышников В. С. Справочник по клинико-химической лабораторной диагностике : в 3 т. / В. С. Камышников. – Мн. : Беларусь, 2002. – Т. 1. – 463 с.
5. Колориметрический метод определения SH-групп и -S-S- связей в белках при помощи 5/5/-диотиобис (2-нитробензойной кислоты) // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 223–231.
6. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
7. Мещишен І. Ф. Мелатонін: обмін та механізм дії / І. Ф. Мещишен, В. П. Пішак, І. І. Заморський // Бук. мед. вісн. – 2001. – **5**, № 2. – С. 4–11.
8. Мещишен І. Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) / І. Ф. Мещишен // Бук. мед. вісн. – 1998. – **2**, № 1. – С. 156–158.
9. Мясоедова О. А. Роль сероводорода в реализации физиологических функций организма / О. А. Мясоедова, В. И. Коржов // Журн. НАМН України. – 2011. – **17**, № 3. – С. 191–200.
10. Цвях О. О. Вплив стресу на стан прооксидантно-антиоксидантної системи шлунку щурів при нестачі та надлишку мелатоніну / О. О. Цвях // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – № 3. – С. 254–258.
11. Dombrowski A. Ryan Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout / Ryan A. Dombkowski, Michael J. Russell, Kenneth R. Olson // J. Regul., Integr. and Compar. Phys. – 2004. – № 286. – P. 678–685.
12. Histopathological changes of the kidneys and liver in alloxan-induced diabetic mice treated with goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) medicines / O. V. Tovchiga, V. O. Synytsia, S. Yu. Shtrygol', N. V. Besditko // Клін.фарм. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 22–28.
13. Shetti A. A. Antidiabetic effect of ethanolic leaf extract of *Phyllanthus amarus* in alloxan induced diabetic mice / A. A. Shetti, R. D. Sanakal, B. B. Kaliwal // Asian J. Plant Sci. Res. – 2012. – № 2. – P. 11–15.

**И. В. Геруш, Н. М. Лугинич**

БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ЧЕРНОВЦЫ

## ВЛИЯНИЕ 14-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ МЕЛАТОНИНА НА СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ И СОДЕРЖАНИЕ ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА В КРОВИ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

### Резюме

Установлено, что аллоксановый диабет сопровождается увеличением содержания ТБК-активных продуктов и окислительно-модифицированных белков в крови на фоне снижения содержания гидроген сульфида и роста активности каталазы и церулоплазмينا. Введение экзогенного мелатонина в течение 14 дней способствовало нормализации уровня базальной гликемии, содержания гидроген сульфида и вызвало выраженный антиоксидантный эффект путем нормализации активности ферментов антиоксидантной защиты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, мелатонин, аллоксан, гидроген сульфид, антиоксидантная система.

**I. V. Herush, N. M. Luhinich**

BUKOVYNA STATE MEDICAL UNIVERSITY, CHERNIVTSI

## INFLUENCE OF 14-DAYS INTRODUCTION OF MELATONIN ON THE STATE OF THE OXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS AND ON THE CONTENT OF HYDROGEN SULFIDE IN THE BLOOD OF ALLOXAN DIABETIC RATS

### Summary

Research has established that alloxan diabetes is accompanied by increased content of TBA-reactive products and oxidatively modified proteins in the blood on the background of decrease in the content of hydrogen sulfide and increased activity of catalase and ceruloplasmin. 14 Days introduction of exogenous melatonin promotes normalization of basal glycemia level, the hydrogen sulfide content, caused the pronounced antioxidant effect and normalized antioxidant enzymes activity in the blood of rats.

KEY WORDS: diabetes mellitus, melatonin, alloxan, hydrogen sulfide, antioxidant system.

Отримано 10.07.14

Адреса для листування: І. В. Геруш, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, Чернівці, 58002, Україна.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПОРУШЕННЯ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ДІТЕЙ ВІКОМ 7–14 РОКІВ ІЗ ДІАГНОЗОМ ПОЗАШПИТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

*У статті досліджено ефективність ноотропного препарату “Ноофен” у комплексі лікування біоелектричних порушень активності головного мозку в дітей після перенесеної позашпитальної пневмонії. У дослідженні взяли участь 80 дітей віком 7–14 років, яких поділили на основну (з прийманням ноотропного препарату “Ноофен”) та контрольну (зі стандартними схемами лікування) групи. У дітей, які перенесли позашпитальну пневмонію, протягом тривалого часу відзначали зниження амплітудних характеристик альфа-ритму, поступову заміну потужності альфа-ритму на потужність тета-ритму і дельта-хвиль. Включення у схему лікування ноотропного препарату “Ноофен” призводить до позитивних зрушень у структурі альфа-ритму, покращення його модуляції та зонального розподілення, зниження частоти загострених форм альфа- та бета-коливань.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** діти, пневмонія, лікування, біоелектрична активність мозку, ноотропний препарат “Ноофен”.

ВСТУП. Пневмонія є одним з найбільш розповсюджених серед дітей шкільного віку захворювань. Вона зумовлює високий ризик виникнення ускладнень та супроводжується довгим відновним періодом. За останні роки кількість дітей із даною патологією збільшилась, що зумовлює високу відповідальність лікарів при визначенні відповідної терапії [5]. Провідний синдром при пневмонії – астенічний. Це найбільш частий і неспецифічний патологічний стан, що визначається послабленням енергетичних можливостей центральної нервової системи. За оптимізації навчально-трудової діяльності дитини головна роль належить симптомам при астенічному синдромі та нервово-психічному напруженні [4].

Електроенцефалографія (ЕЕГ) – це метод дослідження функціональної активності головного мозку, оснований на реєстрації електричних потенціалів мозку. Набір візуальних кривих, одержуваних у ході електроенцефалографічного дослідження, називають електроенцефалограмою. Відомо, що основними елементами центральної нервової системи є нервові клітини – нейрони. У головному мозку людини нараховують мільярди нервових клітин. Нейрони

© І. В. Бабік, 2014.

мають унікальну особливість – вони здатні генерувати та проводити електричні імпульси. Сумарна активність великої кількості нейронів формує так звану біоелектричну активність головного мозку. Її можна реєструвати з електродів, розташованих на поверхні голови пацієнта. Запис ЕЕГ є відображенням роботи мозку [3].

Методика ЕЕГ дозволяє правильно оцінити не тільки стан функціональної активності мозку, але й етапи якісного розвитку біоелектричної активності головного мозку, а також дає цінну інформацію про наявність патологічних змін біоелектричної активності при різних захворюваннях центральної нервової системи. Через появу нових технічних можливостей останнім часом найбільш актуальною стає проблема обстеження дітей для оцінки тяжкості порушень, перебігу та наслідків порушення роботи головного мозку [1].

Зріла ЕЕГ дорослої людини має достатньо стійкі характеристики. Електроенцефалограма дитини суттєво відрізняється від ЕЕГ дорослої людини, зокрема за частотно-амплітудною і топографічною характеристикою, та постійно змінюється в процесі розвитку біоелектричної активності. Без знання вікових особливостей ЕЕГ неможливо уявити адекватне трактування

результатів дослідження. Біоелектрична активність мозку здорової дитини часто представлена такими ЕЕГ-феноменами, які в дорослої людини є однозначно патологічними. Не знаючи тонкощів дитячої ЕЕГ, лікар функціональної діагностики нерідко транспонує “доросле” заключення на ЕЕГ дитини, що призводить до хибнопозитивної діагностики тих чи інших патологічних станів [2].

Метою дослідження було визначити ефективність ноотропного препарату “Ноофен” у комплексі лікування астеничного синдрому та біоелектричних порушень головного мозку в школярів після перенесеної позашпитальної пневмонії.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** За методикою представлене клінічне дослідження було відкритим одноцентровим, у ньому взяли участь діти обох статей віком 7–14 років із діагнозом позашпитальної пневмонії. Діагноз пневмонії встановлювали на основі рекомендацій ВООЗ як захворювання нижніх відділів дихальних шляхів, що проявляється лихоманкою і/або задишкою з наявністю вогнищевого інфільтрату при рентгенографії грудної клітки.

Усього в дослідженні взяли участь 80 дітей. Усі вони були рандомізовані на 2 групи. Основну групу склали 40 дітей (середній вік –  $(10,4 \pm 2,1)$  року), які на фоні стандартного лікування, згідно з наказом МОЗ України № 18 “Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям”, додатково приймали ноотропний препарат “Ноофен” по 1 пакетику тричі на добу тривалістю 30 діб. Контрольна група, до якої входили 40 дітей (середній вік –  $(10,1 \pm 1,3)$  року), отримувала стандартне лікування відповідно до існуючих протоколів МОЗ України.

Усіх дітей, яких було включено у дослідження на стаціонарне лікування, прийнято на 2–4 дні захворювання, в розпалі клінічної симптоматики позашпитальної пневмонії. Загальний стан дітей під час госпіталізації можна було розцінювати як середньої тяжкості. Критеріями включення були: позалікарняна (негоспітальна) пневмонія, підтверджена рентгенологічно; вік від 7 до 14 років; відсутність алергічних реакцій на компоненти препарату; згода дитини та її батьків на приймання препарату. Критеріями виключення – відмова від приймання препарату; застосування інших адаптогенів і/або імуномодуляторів; тяжкі супутні гострі та хронічні захворювання, недотримання умов протоколу; наявність в анамнезі життя будь-яких неврологічних захворювань; диспансерне спостереження у дитячого невролога.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Реєстрацію та запис біострумів головного мозку здійснюють за допомогою електроенцефалографії. Застосовують біполярний спосіб відведення біопотенціалів.

Основними компонентами ЕЕГ здорової дорослої людини в стані спокою є альфа- і бетаритми. Альфа-хвилі – правильні ритмічні коливання з частотою 8–12 за 1 с і амплітудою 30–70 мкВ. Альфа-ритм реєструють переважно в потиличній ділянці. Бета-хвилі виражені переважно в передніх відділах мозку (в лобових і скроневих). На ЕЕГ здорової людини нерідко реєструють коливання в межах 1–7 за 1 с, але амплітуда їх не перевищує 20–30 мкВ.

У деяких випадках альфа-ритм може бути відсутнім або, навпаки, альфа-активність може бути посилена.

При патологічних станах на ЕЕГ з’являються дельта-хвилі з частотою 1–3 за 1 с, тета-хвилі з частотою 4–7 за 1 с, гострі хвилі, пікі-комплекси спайк-хвиль, пароксизмальна активність – раптово з’являються і зникають зміни ритмічної активності [1].

При візуальній оцінці ЕЕГ ми визначили, що в більшості дітей (64 дитини (80 %)) реєстрували зниження амплітудних характеристик альфа-ритму, поступову заміну потужності альфа-ритму на потужність тета-ритму і дельта-хвиль, що в загальному призводило до згладження зональних відмінностей. При проведенні функціональних проб ми зауважили зростання кількості одиночних та групових загострених потенціалів, появу генералізованих розрядів і десинхронізації фонової активності.

Після проведеного лікування із застосуванням ноотропного препарату “Ноофен” в основній групі, при повторному обстеженні через 1 місяць, у 38 дітей (95 %) відмічали позитивні зрушення в структурі альфа-ритму, покращились його модуляція та зональне розподілення, знизилась частота загострених форм альфа- та бета-коливаний, зменшилась інтенсивність повільнохвильової активності, зникли білатерально-синхронні спалахи.

У дітей контрольної групи ЕЕГ-картина біоелектричної активності головного мозку теж мала позитивну динаміку в 24 дітей (60 %), проте майже в кожній третій дитини виявляли помірно виражені дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку, елементи загострених хвиль при гіпервентиляції.

Як найбільш цікавий приклад порушення біоелектричної активності головного мозку при позашпитальній пневмонії і за відсутності

органічних змін з боку ЦНС можна навести клінічний приклад хворої М. віком 10 років, яку було прийнято на лікування у стаціонар з діагнозом позашпитальної правобічної вогнищевої пневмонії середньої тяжкості, гострий перебіг, ДН I-II ст., ССН 0 ст.

При первинному EEG-обстеженні в дитини на фоні помірно виражених дифузних змін біоелектричної активності головного мозку ре-

естрували пароксизмальну активність у правій лобно-прецентральної та лівій скроневій ділянках з білатерально синхронними високоамплітудними розрядами поліспайк-хвиль тривалістю 5–7 с (рис. 1). Дана дитина отримувала ноотропний препарат “Ноофен”.

При контрольній EEG дитини через 1 місяць вогнищевих та пароксизмальних змін не було виявлено (рис. 2).

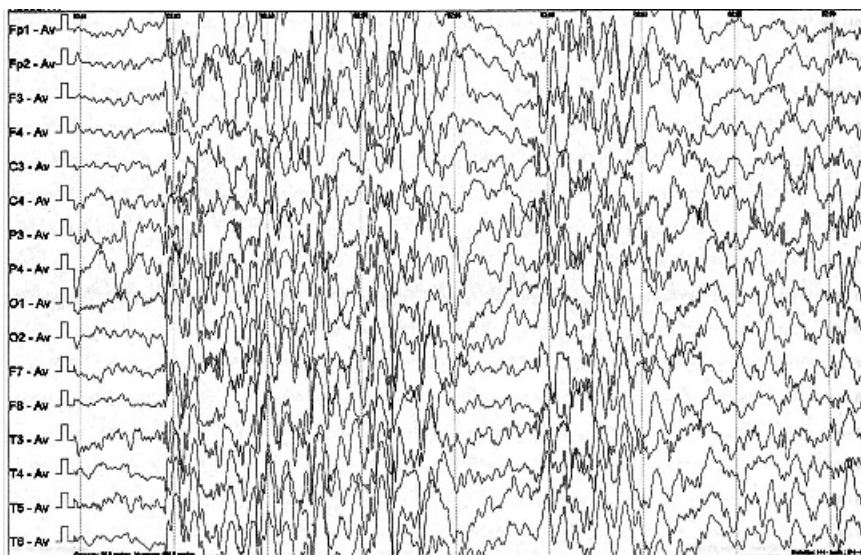


Рис. 1. EEG дитини М. віком 10 років на фоні позашпитальної правобічної вогнищевої пневмонії. 2-й день від нормалізації температури.

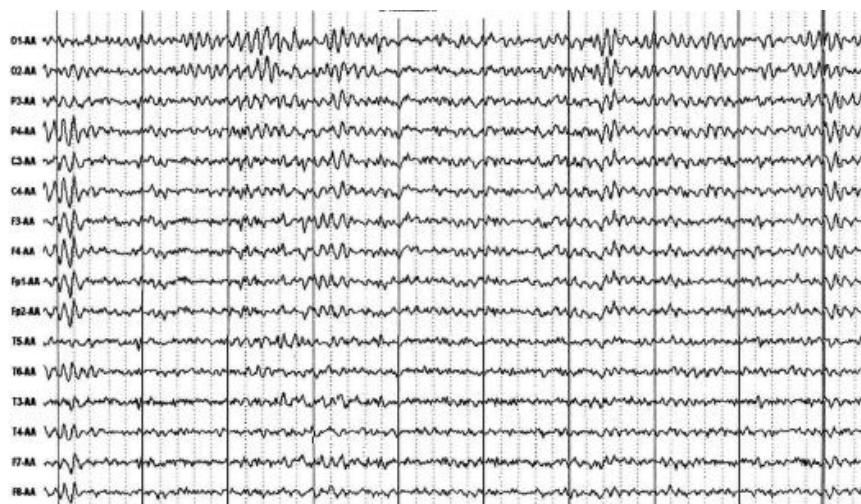


Рис. 2. EEG дитини М. віком 10 років на фоні позашпитальної правобічної вогнищевої пневмонії. 35-й день від нормалізації температури.

За даними EEG, у дітей контрольної групи відмічали зниження амплітудних характеристик альфа-ритму, поступову заміну потужності альфа-ритму на потужність тета-ритму і дельта-хвиль, що в загальному призводило до появи зональних відмінностей.

**ВИСНОВКИ.** У дітей, які перенесли позашпитальну пневмонію, протягом тривалого часу спостерігають порушення загального стану та виражену астенизацію організму на фоні порушення біоелектричної активності головного мозку. Характерними є такі прояви

на електроенцефалограмі, як зниження амплітудних характеристик альфа-ритму, поступова заміна потужності альфа-ритму на потужність тета-ритму і дельта-хвиль, що в загальному призводило до згладження зональних відмінностей, які зустрічались у 80 % (64 дітей).

Діти з вищепереліченими порушеннями потребують, крім стандартного лікування (зокрема фізіотерапевтичних та фізкультурних процедур), додаткових лікувальних заходів, спрямованих на корекцію обмінних, енергетичних процесів та антигіпоксичної активності.

Запропоноване лікування із застосуванням ноотропного препарату “Ноофен” дозволяє швидше досягти нормалізації клінічних та

інструментальних показників, зменшити прояви вогнищевих і пароксизмальних порушень на ЕЕГ, покращити фізичний стан, адаптативні властивості й стресову стійкість організму.

Наявність вираженого клінічного ефекту, відсутність побічних дій дозволяють рекомендувати включення препарату “Ноофен” у комплекс стаціонарного й амбулаторного лікування позашпитальної пневмонії у дітей віком 7–14 років.

Одержані результати є основою для подальшого вивчення особливостей перебігу та лікування астеничного синдрому і порушень біоелектричної активності головного мозку в період реабілітації після перенесеної пневмонії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Благосклонова Н. К. Оценка патологических знаков на ЭЭГ детей и подростков // Детская клиническая электроэнцефалография / Н. К. Благосклонова, Л. А. Новикова. – М. : Медицина, 1994. – С. 54–61.
2. Бурчинський С. Г. Сучасні підходи до фармакотерапії вік-залежних порушень когнітивної функції / С. Г. Бурчинський // Ліки. – 2007. – № 3–4. – С. 17–20.
3. Євтушенко С. К. Клінічна електроенцефалографія у дітей / С. К. Євтушенко, А. А. Омеляненко. – Донецьк, 2005. – 825 с.
4. Лембрик І. С. Особливості астеничного синдрому при хронічних соматичних захворюваннях в умовах навчальної діяльності / І. С. Лембрик // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1. – С. 52–56.
5. Wojsyk-Banaszak I. Pneumonia in Children / I. Wojsyk-Banaszak, A. Breborowicz // Respiratory Disease and Infection. – 2013. – 6. – P. 180–200.

**И. В. Бабик**

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЯ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ 7–14 ЛЕТ С ДИАГНОЗОМ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

#### Резюме

В статье исследована эффективность ноотропного препарата “Ноофен” в комплексе лечения биоэлектрических нарушений активности головного мозга у детей после перенесенной внегоспитальной пневмонии. В исследовании приняли участие 80 детей 7–14 лет, которые были разделены на основную (с приемом ноотропного препарата “Ноофен”) и контрольную (со стандартными схемами лечения) группы. У детей, перенесших внегоспитальную пневмонию, в течение длительного времени отмечали снижение амплитудных характеристик альфа-ритма, постепенную замену мощности альфа-ритма на мощность тета-ритма и дельта-волн. Включение в схему лечения ноотропного препарата “Ноофен” приводит к положительным сдвигам в структуре альфа-ритма, улучшению его модуляции и зонального распределения, снижению частоты обостренных форм альфа- и бета-колебаний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, пневмония, лечение, биоэлектрическая активность мозга, ноотропный препарат “Ноофен”.



## EFFECTIVENESS OF NOOTROPIC DRUG IN THE TREATMENT OF VIOLATION BRAIN ACTIVITY IN CHILDREN AGED 7–14 YEARS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

### Summary

*In the article we investigated the effectiveness of nootropic drug “Noofen” in complex treatment of bioelectric disorders of brain activity in children after community-acquired pneumonia. In this research took a part 80 children aged 7–14 years, who were divided into primary (with nootropic drug “Noofen”) and control (with standard treatment) groups. Children who had community-acquired pneumonia have had a decrease in amplitude characteristics of  $\beta$ -rhythm, the gradual replacement of  $\beta$ -rhythm power on power of theta rhythm and delta waves for a long time. Inclusion in the treatment nootropic drug “Noofen” leads to positive changes in the structure of  $\beta$ -rhythm. It improves modulation and zonal division, reduces rate of acute forms of alpha and beta oscillations.*

KEY WORDS: children, pneumonia, treatment, bioelectric activity of the brain, nootropic drug “Noofen”.

Отримано 15.07.14

Адреса для листування: І. В. Бабік, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна.

## ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА ЗВ'ЯЗУВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ СИРОВАТКОВОГО АЛЬБУМІНУ ТА ІНШІ ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ ГІДРАЗИНОВОМУ ГЕПАТИТІ

*Наведено дані дослідження маркерів ураження печінки в експерименті на білих щурах при гострому токсичному гідразинному гепатиті в динаміці патологічного процесу. При гострому токсичному гідразинному гепатиті суттєво порушується білково-синтетична функція печінки, виникають явища цитолізу, пригнічується зв'язувальна функція сироваткового альбуміну з максимальним проявом на другу добу експерименту й ознаками відновлення на сьому добу. Застосування глутаргіну на тлі гострого токсичного гідразинного гепатиту супроводжувалося вираженим позитивним ефектом – нормалізувались зв'язувальна функція сироваткового альбуміну, тимолова проба, вміст альбумінів та глобулінів у сироватці крові, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт; значно зменшувались явища цитолізу.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **гострий токсичний гідразинний гепатит, токсичний гепатит, печінка.**

**ВСТУП.** Кількість хворих на гострі токсичні гепатити в останні роки зростає внаслідок високих темпів розвитку хімічної та фармацевтичної промисловостей, зловживання алкоголем і його сурогатами тощо. Шляхи проникнення токсичних речовин в організм людини є різноманітними (внутрішній, інгаляційний, парентеральний). Незалежно від шляху потрапляння цих агентів розвивається патологічний процес у печінці, що проявляється порушенням усіх видів обміну, зокрема білкового.

Порушення білкового обміну частіше стосується альбумінової фракції крові, що, у свою чергу, проявляється гіпоальбумінемією. Зниження концентрації альбуміну в сироватці крові має місце при багатьох захворюваннях: цирозі печінки, вірусних гепатитах, запальних процесах тощо.

Вчені приділяють велику увагу вивченню патогенетичних ланок при даній патології, проте патогенез токсичних пошкоджень печінки, зокрема гострого токсичного гідразинного гепатиту (ГТГГ), до кінця не розкрито [4, 7, 8].

Нез'ясованим продовжує залишатися вплив гідразину на зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну (ЗФСА). Потребує вдосконалення і лікування даної патології.

© С. М. Андрейчин, З. С. Скірак, 2014.

Метою дослідження було вивчити вплив глутаргіну на ЗФСА та інші показники функціонального стану печінки при ГТГГ в експерименті на білих щурах.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експеримент виконано на нелінійних білих щурах-самцях масою 200–300 г. Усіх тварин було поділено на чотири групи. До 1-ї (контрольної групи) ввійшли 20 інтактних практично здорових тварин, до 2-ї – 16 щурів з ГТГГ, яких виводили з експерименту на 2-гу добу від його початку, до 3-ї – 16 тварин з аналогічно змодельованою патологією, яких виводили на 7-му добу від початку експерименту, до 4-ї – 16 тварин з ГТГГ, яким проводили корекцію 4,0 % розчином глутаргіну з розрахунку 0,083 мг на 100 г маси. Препарат вводили піддослідним тваринам внутрішньочеревно з 1-ї до 7-ї доби експерименту, їх теж виводили на 7-му добу від початку експерименту. Гострий токсичний гідразинний гепатит моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення 6 % водного розчину солянокислого гідразину ( $\text{NH}_2\text{-NH}_2\cdot 2\text{HCl}$ ) із розрахунку 0,3 мл на 100 г маси тіла тварини (56 мг/кг) у перерахунку на чистий гідразин [1].

Евтаназію білих щурів здійснювали методом тотального кровопускання із серця за умов

тіопентало-натрієвого наркозу. Досліди на експериментальних білих щурах проводили відповідно до Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2000) й узгоджених з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose) (Страсбург, 1986) [3].

Комісія з питань біоетики Державного вищого навчального закладу "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України" (протокол № 2 від 21.04.2010 р.) порушень морально-етичних норм при виконанні даної науково-дослідної роботи не виявила.

У сироватці крові біохімічними методами визначали активність аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази (ЛФ), гаммаглутамінтранспептидази (ГГТП), концентрацію загального білірубину і загального білка, концентрацію глобулінів та альбуміну, тимолову пробу; зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну – за методикою С. І. Чегера (1975). Отримані числові величини оброблено статистично.

Достовірність змін середніх величин визначали за критерієм Манна–Уїтні [6]. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Як видно з даних таблиці, під впливом гострої гідрозинної інтоксикації на 2-гу добу виникали типові відхилення, характерні для ураження паренхіми печінки: істотно знижувалися у сироватці крові ЗФСА, вміст загального білка, зростала активність амінотрансфераз, ЛФ, ГГТП, підвищувався вміст загального білірубину, значно зростав показник тимолової проби. Незважаючи на те, що відхилення частки альбумінів і глобулінів сироватки крові істотно не відрізнялися від рівня контрольної групи, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт у цей термін спостереження значно зменшувався.

На 7-му добу у тварин без корекції глутаргіном (3-тя група) нормалізувалися ЗФСА і тимолова проба. Інші показники продовжували істотно відрізнятися від контрольної групи.

Після застосування глутаргіну величина ЗФСА збільшувалася порівняно з тваринами без корекції ( $p < 0,05$ ) і статистично достовірно не відрізнялася від групи щурів без корекції ( $p > 0,05$ ). Підвищувався у групі тварин з корек-

Таблиця – Динаміка біохімічних показників при гострому токсичному гідрозинному гепатиті, корегованому глутаргіном ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група (n=20)	Щури з гострим токсичним гідрозинним гепатитом		
		2-га група (n=16)	3-тя група (n=16)	4-та група (n=16)
ЗФСА, од. щільн.	0,635±0,036	0,528±0,006*	0,584±0,019	0,625±0,007 $p < 0,05$
Загальний білок, г·л <sup>-1</sup>	72,73±0,51	63,59±0,33*	66,08±0,16*	68,00±0,18* $p < 0,05$
Концентрація альбумінів, %	63,65±1,97	51,25±0,34	56,38±0,31*	59,00±0,34 $p < 0,05$
Концентрація глобулінів, %	36,35±1,97	48,75±0,32	41,00±0,41*	34,52±0,41 $p < 0,05$
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, ум. од.	1,933±0,184	1,053±0,013*	1,377±0,018*	1,713±0,024 $p < 0,05$
АлАТ, мккат·л <sup>-1</sup>	0,141±0,001	0,881±0,011*	0,775±0,007*	0,548±0,005* $p < 0,05$
АсАТ, мккат·л <sup>-1</sup>	0,264±0,002	0,941±0,005*	0,668±0,006*	0,437±0,002* $p < 0,05$
ЛФ, мкмоль·л <sup>-1</sup>	0,702±0,010	2,579±0,045*	2,088±0,049*	1,025±0,011* $p < 0,05$
ГГТП, Е·л <sup>-1</sup>	20,38±1,95	51,39±0,26*	45,56±0,14* $p < 0,001$	28,25±0,09* $p < 0,05$
Тимолова проба, од.	1,73±0,06	5,94±0,02*	1,95±0,04	1,84±0,03 $p > 0,05$
Заг. білірубін, мкмоль·л <sup>-1</sup>	3,33±0,09	5,94±0,05*	4,44±0,07*	3,94±0,04* $p < 0,05$

Примітки:

- \* – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи – ( $p < 0,05$ ).
- p – достовірність відмінностей між 3-ю та 4-ю дослідними групами.

цією також і вміст загального білка та альбумінів сироватки крові, що виявилось статистично достовірно більшим, ніж у групі щурів без корекції ( $p < 0,05$ ). При цьому вміст альбумінів досягав рівня контрольної групи й істотно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ). Нормалізувалися під впливом глутаргіну також і вміст глобулінів у сироватці крові та альбуміно-глобуліновий коефіцієнт ( $p > 0,05$ ). При цьому вміст глобулінів ставав на 15,8 % нижчим, а альбуміно-глобуліновий коефіцієнт – на 24,4 % більшим, ніж у групі тварин без корекції. Ці відхилення виявилися статистично значущими ( $p < 0,05$ ).

Під впливом глутаргіну істотно покращувалися й інші маркери гепатотоксичності.

Так, активність АлАТ знижувалася стосовно групи тварин без корекції на 29,3 % ( $p < 0,05$ ), АсАТ – на 34,6 % ( $p < 0,05$ ), ЛФ – на 50,9 % ( $p < 0,05$ ), ГГТП – на 38,0 % ( $p < 0,05$ ). Однак ці показники продовжували залишатися істотно більшими, ніж у контрольній групі, – в 3,89, 1,66, 1,46, 1,39 разів відповідно ( $p < 0,05$ ). При цьому, як і в групі тварин без корекції, наставала нормалізація тимолової проби ( $p > 0,05$ ), а також знижувався вміст у сироватці крові загального білірубину (на 11,3 %,  $p < 0,05$ ). Даний показник, проте, продовжував залишатися істотно більшим, ніж у контрольній групі (на 18,3 %,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, застосування глутаргіну на тлі гострого гідразинового гепатиту супрово-

джувалося вираженим позитивним ефектом. При цьому нормалізувалися ЗФСА та вміст альбумінів і глобулінів у сироватці крові, а також альбуміно-глобуліновий коефіцієнт та показник тимолової проби. Хоча інші досліджувані показники не досягали рівня контрольної групи, вони змінювалися в її бік й істотно відрізнялися від групи тварин без корекції.

Отримані результати можна пояснити тим, що застосування глутаргіну відіграє важливу роль у забезпеченні біохімічних процесів нейтралізації і виведення з організму високотоксичного метаболіту обміну азотистих речовин – аміаку. Глутаргін чинить також гепатопротекторну дію, зумовлену антиоксидантними, антигіпоксичними та мембраностабілізуючими властивостями, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах [2, 5].

**ВИСНОВКИ.** 1. При ГТГГ суттєво порушується білково-синтетична функція печінки, виникають явища цитолізу, пригнічується ЗФСА з максимальним проявом на 2-гу добу експерименту й ознаками відновлення на 7-му добу.

2. Застосування глутаргіну на тлі ГТГГ супроводжувалося вираженим позитивним ефектом – нормалізувались ЗФСА, тимолова проба, вміст альбумінів та глобулінів у сироватці крові, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт; значно зменшувались явища цитолізу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горштейн Э. С. Влияние солянокислого гидразина на микросомальную систему гидроксилирования печени крыс / Э. С. Горштейн, Т. Н. Копылова // Биохимические исследования биологических процессов. – Рига : Зинатне, 1983. – С. 22–26.
2. Дельцова Е. И. Коррекция морфо-функционального состояния печени глутаргином при пестицидной интоксикации 2,4-Д / Е. И. Дельцова, С. Б. Геращенко, Г. Б. Кулинич // Світ медицини та біології. – 2010. – № 2. – С. 51–52.
3. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики, Київ, 2001 р. // Ендокринологія. – 2003. – 8, № 1. – С. 142–145.
4. Кліщ І. М. Застосування ентеросорбенту “Силлард П” та ліпосом з метою корекції окислювальних процесів у мітохондріях щурів різного віку з токсичним ураженням солянокислим гідразином / І. М. Кліщ,

- М. М. Корда // Мед. хімія. – 2002. – 4, № 4. – С. 36–38.
5. Козачок М. М. Перебіг хронічного токсичного гепатиту в динаміці лікування глутаргіном / М. М. Козачок, Р. А. Кононюк // Сімейна медицина. – 2013. – № 3 (47). – С. 151–152.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
7. Савченкова Л. В. Патогенетичні підходи до фармакокорекції токсичних гепатитів / Л. В. Савченкова, В. В. Рокотянська // Перспективи медицини та біології. – 2010. – 2, № 1 (додаток). – С. 25–26.
8. Тимчишин О. Л. Вплив медгерму на функціональний стан печінки при гострому токсичному гепатиті / О. Л. Тимчишин, В. Й. Кресюн, В. В. Годован // Інтегративна Антропологія. – 2011. – № 2 (18). – С. 67–73.

## ВЛИЯНИЕ ГЛУТАРГИНА НА СВЯЗЫВАЮЩУЮ ФУНКЦИЮ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА И ДРУГИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГИДРАЗИНОВОМ ГЕПАТИТЕ

### Резюме

Приведены данные исследования маркеров поражения печени в эксперименте на белых крысах при остром токсическом гидразиновом гепатите в динамике патологического процесса. При остром токсическом гидразиновом гепатите существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, возникают явления цитолиза, подавляется связывающая функция сывороточного альбумина с максимальным проявлением на вторые сутки эксперимента и признаками восстановления на седьмые сутки. Применение глутаргина на фоне острого токсического гидразинового гепатита сопровождалось выраженным положительным эффектом – нормализовались связывающая функция сывороточного альбумина, тимоловая проба, содержание альбуминов и глобулинов в сыворотке крови, альбумино-глобулиновый коэффициент; значительно уменьшались явления цитолиза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый токсический гидразиновый гепатит, токсический гепатит, печень.

S. M. Andreychyn, Z. S. Skirak  
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY

## EFFECT GLUTARGIN ON BINDING FUNCTION OF SERUM ALBUMIN AND OTHER INDICATORS OF FUNCTIONAL STATE OF LIVER IN ACUTE TOXIC HYDRAZINE HEPATITIS

### Summary

These data researching of markers of lesions of the liver parenchyma in experiment on white rats with acute toxic hydrazine hepatitis in dynamics of the pathological process. Acute toxic hydrazine hepatitis accompanied by breach of protein-synthetic liver function, cytolysis phenomenon, inhibited binding function of serum albumin with maximum expression on the second day of the experiment and signs of recovery on the seventh day. Application glutargin against the backdrop of acute toxic hydrazine hepatitis was accompanied by a pronounced positive effect – normalized serum albumin binding function, thymol test, albumin and globulin content of the serum albumin-globulin ratio; significantly decreased cytolysis phenomenon.

KEY WORDS: acute toxic hydrazine hepatitis, toxic hepatitis, liver.

Отримано 08.07.14

Адреса для листування: З. С. Скірак, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

**ВПЛИВ ЕКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНІНУ НА АКТИВНІСТЬ ПІРУВАТКІНАЗИ ТА ЛАКТАТДЕГІДРОГЕНАЗИ В ЯСНАХ І КРОВІ АЛОКСАНДІАБЕТИЧНИХ ЩУРІВ**

*У роботі показано нормалізуючий вплив екзогенного мелатоніну (10 мг/кг, per os) щодо активності піруваткінази та лактатдегідрогенази в яснах і крові алоксандіабетичних щурів.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** піруваткіназа, лактатдегідрогеназа, алоксандіабетичні щури, мелатонін, ясна, кров.

Дана робота є фрагментом НДР “Стрес-індуковані морфофункціональні та біохімічні зміни хроноперіодичної та гепаторенальної систем у ссавців. № держреєстрації 0114U002472”.

**ВСТУП.** Мелатонін здійснює в організмі людини контроль за циркадіанними і сезонними біоритмами, має антигонадотропну й імунomodуючу активність, сприяє підтриманню в організмі оксидантно-антиоксидантної рівноваги, регулює метаболічні процеси, зокрема обмін вуглеводів [1, 6, 11, 12]. Відомо [6, 7], що дефіцит мелатоніну сприяє розвитку гіперглікемії. Ясна (гінгва) є складовою пародонта [3]. Загальновідомо, що при явному цукровому діабеті (ЦД) вміст глюкози зростає не лише в крові, але й у гінгівальній рідині, що зумовлює високу частоту захворювання на гінгівіт і пародонтоз серед хворих на інсулінозалежний ЦД [2, 4]. У таких пацієнтів відзначають пригнічення процесів аеробного окиснення глюкози в тканинах ясен і пародонта [2, 4].

Раніше [6, 10] було показано позитивний вплив екзогенного мелатоніну на функціонування піруваткінази (ПК) і лактатдегідрогенази (ЛДГ) в печінці алоксандіабетичних щурів.

Метою даного дослідження було з'ясувати вплив екзогенного мелатоніну на активність ПК [КФ 2.7.1.40] і ЛДГ [КФ 1.1.1.27] у тканинах ясен і крові щурів з алоксановим цукровим діабетом.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експерименти проведено на 18 статевозрілих самців безпо-  
© І. М. Яремій, О. Ю. Кушнір, Л. Г. Кузик, 2014.

родних білих щурів масою 0,18–0,20 кг. Алоксановий діабет у щурів викликали шляхом уведення тваринам 5 % розчину алоксану моногідрату внутрішньочеревно в дозі 170 мг/кг маси. Піддослідних тварин було поділено на групи: 1-ша – контроль (інтактний); 2-га – щури із ЦД – рівень базальної глікемії (БГ)  $\geq 8,0$  ммоль/л; 3-тя – щури із ЦД, яким, починаючи з 5-ї доби після введення алоксану, впродовж 14-ти днів щоденно о 8<sup>00</sup> per os вводили мелатонін (Merck, Німеччина) з розрахунку 10 мг/кг маси. Тварин забивали шляхом декапітації з дотриманням норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Кров відбирали за присутності ЕДТА. Тканини ясен одразу після декапітації забирали на холоді, та готували 5 % гомогенат на охолодженому 50 мМ Трис-НСІ-буфері (pH=7,4). Рівень БГ визначали за допомогою приладу One Touch Ultra Easy. Активність ферментів визначали за описаними раніше методиками [6]. Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням t-критерію Стюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** При ЦД, як відомо [5, 6, 8], в організмі часто порушується функціонування ферментів, які безпосередньо регулюються інсуліном. ПК – фермент, який каталізує другу реакцію субстратного фосфорильовання в процесі гліколізу. Цей фермент активується інсуліном і за умов дефіциту останнього має знижену активність [5, 6]. У проведеному нами експерименті (табл.) в тканинах ясен і крові щурів із явним ЦД знизилася, порівняно з показниками інтактних тварин, активність ПК (на 60 і 37 % відповідно) та зросла ЛДГ (на 63 і 39 % відповідно). Підвищення

Таблиця – Активність деяких ферментів у крові та яснах щурів за інтоксикації алоксаном моногідратом ( $\bar{x} \pm Sx$ ,  $n=6$ )

Група	Показник	
	піруваткіназа, мкмоль/хв×г Нв	лактатдегідрогеназа, нмоль/хв×г Нв
Кров		
Інтактні щури (контроль)	3,1±2,11	,4±0,12
Цукрови( діа) ет	33,3±3,77 <sup>a</sup>	8,, ±0,27 <sup>a</sup>
Цукрови( діа) ет- мелатонін	4 ,8±2,4. <sup>a,b</sup>	. , ±0,40 <sup>a,b</sup>
/ Опа		
Інтактні щури (контроль)	18,, ±0,82	2,4±0,0
Цукрови( діа) ет	7,4±0,7 <sup>a</sup>	3,, ±0,0, <sup>a</sup>
Цукрови( діа) ет- мелатонін	1 ,8±0,8. <sup>a,b</sup>	3,0±0,07 <sup>a,b</sup>

Примітки:

1. a, b – зміни вірогідні ( $p \leq 0,05$ ).

2. a – стосовно інтактних щурів; b – стосовно цукрового діабету.

активності ЛДГ у тканинах ясен щурів з алоксановим ЦД вказує на пригнічення в них процесів аеробного окиснення глюкози. У гінгівальній рідині та тканинах ясен переважає ЛДГ-5 [4]. Цей ізофермент ЛДГ має найвищу спорідненість до пірувату, що сприяє його швидкому відновленню до лактату і розвитку локального ацидозу. Зниження рН у цитоплазмі клітин, очевидно, пригнічує активність фосфофруктокінази та поглиблює дефіцит АТФ [6].

Мелатонін, як відомо [7], стимулює утилізацію глюкози тканинами, збільшує концентрацію АТФ і креатинфосфату. Двотижневе щоденне введення алоксандіабетичним щурам мелатоніну з розрахунку 10 мг/кг сприяло нормалізуванню досліджуваних нами показників. У групі діабетичних тварин, яким як засіб корекції метаболічних порушень вводили мелатонін, активність ЛДГ знизилася, а ПК – зросла порівняно з показниками

діабетичних щурів, які не отримували жодних засобів корекції. У тканинах ясен і крові таких щурів активність ПК відрізнялася від показників інтактного контролю лише на 16 і 14 % відповідно, а ЛДГ – на 23 і 27 %. Відомо [9], що мелатонін пригнічує анаеробний гліколіз (зниження плазматичного і печінкового лактату), що опосередковано вказує на відновлення процесів аеробного окиснення глюкози в печінці. На тканини ясен він, імовірно, діє аналогічно.

**ВИСНОВОК.** Екзогенний мелатонін сприяє нормалізуванню активності піруваткінази та лактатдегідрогенази в тканинах ясен і крові щурів із алоксановим цукровим діабетом.

**Перспективи подальших досліджень** – вивчити вплив мелатоніну на оксидантно-антиоксидантний гомеостаз тканин ясен при цукровому діабеті.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бакшеев В. И. Мелатонин – место в системе нейрогуморальной регуляции у человека. Часть 2 / В. И. Бакшеев, М. Н. Коломеец // Клини. медицина. – 2011. – **89**, № 2. – С. 8–14.
2. Воложин А. И. Патогенетические механизмы поражения пародонта при сахарном диабете / А. И. Воложин // Стоматология нового тысячелетия : сб. тез. – М. : Авиаиздат, 2002. – С. 130–131.
3. Ковач И. В. Физиологическая резистентность тканей полости рта / И. В. Ковач, О. Н. Воскресенский // Вісник стоматології. – 2007. – № 5. – С. 2–6.
4. Колесова Н. А. Метаболічні та структурні особливості змін тканин ясен у дітей, що страждають на цукровий діабет / Н. А. Колесова, Л. О. Хоменко, К. О. Карачевська // Вісник стоматології. – 2004. – № 1. – С. 67–70.
5. Конович Е. А. Содержания пируваткиназы М2 типа (М2-РК) в плазме крови больных воспалительными заболеваниями толстой кишки / Е. А. Конович, И. Л. Халиф // Рос. журн. гастроэнтеролог., гепатол., колопроктолог. – 2010. – № 5. – С. 75–79.
6. Кушнір О. Ю. Вплив мелатоніну на показники вуглеводного обміну в щурів з алоксановим діабетом : дис. канд. мед. наук : 03.00.04 / Кушнір О. Ю.; Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова. – Київ, 2011.
7. Труфакин В. А. Проблемы центральной регуляции биоритмов иммунной системы. Роль мелатонина / В. А. Труфакин, А. В. Шурлыгина // Вестник РАМН. – 2006. – № 9–10. – С. 121–127.
8. Amelioration of diabetes-induced neurobehavioral and neurochemical changes by melatonin and

nicotinamide: Implication of oxidative stress-PARP pathway / A. Jangra, A. K. Datusalia, S. Khandwe [et al.] // Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 2013. – **114–115**. – P. 43–51.

9. Effects of melatonin on fuel utilization in exercised rats: role of nitric oxide and growth hormone / S. Sanchez-Campos, M. Arevalo, M. J. Mesonero [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2001. – **31**, № 2. – P. 159–166.

10. Kushnir A. Impact of melatonin on the activity of pyruvate kinase in the liver of alloxan – diabetic and tetrachlormethane intoxicated rats exposed to light

deprivation / A. Kushnir, I. Yaremii, A. Malinevskaya // European Applied Sciences (ISSN 2195 - 2183). – 2014. – № 2. – P. 35 – 37.

11. Meshchysheh I. Hypoglycemic and antioxidant action of melatonin in alloxan action of melatonin in alloxan diabetic rats / I. Meshchysheh, O. Kushnir, I. Yaremii // Annales Universitatis Marie Curie Sklodovska. – 2010. – **23**, № 3(31). – P. 227–230.

12. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes / E. Peschke // Journal of Pineal Research. – 2008. – **44**. – P. 26–40.

**И. Н. Яремий, О. Ю. Кушнир, Л. Г. Кузык**

*БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ЧЕРНОВЦЫ*

## **ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА НА АКТИВНОСТЬ ПИРУВАТКИНАЗЫ И ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ДЕСНАХ И КРОВИ АЛОКСАНДИАБЕТИЧЕСКИХ КРЫС**

### **Резюме**

*В работе показано нормализующее влияние экзогенного мелатонина (10 мг/кг, per os) относительно активности пируваткиназы и лактатдегидрогеназы в деснах и крови алоксандиабетических крыс.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пируваткиназа, лактатдегидрогеназа, алоксандиабетические крысы, мелатонин, десна, кровь.

**I. M. Yaremii, O. Yu. Kushnir, L. H. Kuzyk**

*BUKOVYNA STATE MEDICAL UNIVERSITY, CHERNIVTSI*

## **INFLUENCE OF EXOGENOUS MELATONIN ON THE PYRUVATE KINASE AND LACTATE DEHYDROGENASE ACTIVITIES IN GUMS AND BLOOD OF ALLOXAN DIABETIC RATS**

### **Summary**

*The paper shows a normalizing effect of exogenous melatonin (10 mg/kg, per os) with respect to the activities of pyruvate kinase and lactate dehydrogenase enzymes in the gums and blood of alloxan diabetic rats.*

**KEY WORDS:** pyruvate kinase, lactate dehydrogenase, alloxan diabetic rats, melatonin, gums, blood.

*Отримано 29.07.14*

**Адреса для листування:** *І. М. Яремій, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, Чернівці, 58002, Україна.*



## ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОГО АЛЬВЕОЛІТУ

*У статті наведено результати біохімічних досліджень показників активності вільнорадикальних (кисневих та азотних) процесів у сироватці крові, які оцінювали за вмістом продуктів окиснювальної модифікації білків, дієнових і трієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів, нітроген (II) оксиду і станом системи антиоксидантного захисту, яку визначали за активністю супероксиддисмутази, каталази, вмістом відновленого глутатіону на 5-ту добу розвитку експериментального постекстракційного альвеоліту як без, так і після використання тіотриазоліну. Застосування його впродовж 5-ти днів внутрішньом'язово у дозі 100 мг/кг позитивно вплинуло на перебіг запального процесу при даній модельованій патології.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** постекстракційний альвеоліт, антиоксидантний захист, вільнорадикальні процеси, тіотриазолін.

**ВСТУП.** Тіотриазолін належить до кардіо- та гепатопротекторів, проявляє антиоксидантну, антиішемічну, мембраностабілізуючу й імуномодельюючу дії [3, 5, 7, 9, 14, 17, 20]. Він має великий відновний потенціал, протівірусні, протизапальні та анаболітичні властивості [4–6, 9, 17]. Тіотриазолін є класичним антиоксидантом, який ефективно впливає на енергетичний обмін у міокарді, знижує його потребу в кисні, стабілізує цитоплазматичну мембрану, викликає антиаритмічні й анаболітичні ефекти. Він також здатний ефективно коригувати порушення у циклі Кребса, які виникають при тканинній гіпоксії. Встановлено, що тіотриазолін має імунокоригувальний ефект, який полягає у тому, що за умов його застосування знижується вміст В-лімфоцитів, різних розмірів ЦІК та підвищується рівень Т-лімфоцитів у крові [10, 11]. Антиоксидантний вплив тіотриазоліну пояснюють тим, що препарат знижує ступінь окиснювальної модифікації окремих білкових структур (антиоксидантних ферментів, рецепторів, ферментів енергетичних реакцій), сприяє підсиленню синтезу факторів, які підвищують стійкість клітин до екстремальних впливів (антиоксидантні ферменти, фактори транскрипції, білки транспортної системи) [9, 13, 17, 18].

© А. Є. Демкович, 2014.

Метою даного дослідження було вивчити вплив тіотриазоліну на показники пероксидації (дієнових кон'югатів, трієнових кон'югатів, окиснювальної модифікації білків, ТБК-активних продуктів, NO<sub>2</sub>-аніона), активність ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, каталази) та відновленого глутатіону при експериментальному постекстракційному альвеоліті.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експерименти проводили на білих безпородних клінічно здорових щурах масою 150–200 г в умовах віварію. Тварини перебували на стандартному раціоні, збалансованому за основними елементами харчування. Дослідження проводили з дотриманням загальних правил і положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Щурів поділили на три групи: 1-ша – інтактні тварини (n=10); 2-га – тварини з експериментальним постекстракційним альвеолітом (ЕПА) на 5-ту добу дослідження (n=6); 3-тя – тварини з ЕПА, які отримували тіотриазолін (n=6). Експериментальний постекстракційний альвеоліт у піддослідних тварин викликали шляхом ін'єкції в лунці суміші мікроорганізмів,

розведеної протеїном [16]. На 5-ту добу в піддослідних тварин відзначали зміни м'яких тканин нижньої щелепи в ділянці екстракції, які супроводжувались набряком та гіперемією слизової оболонки, їх умиртвляли шляхом кровопускання під тіопенталовим наркозом. У щурів 3-ї групи застосовували тіотриазолін шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій (100 мг/кг маси тварини) впродовж 5 діб. Для подальших досліджень відбирали сироватку крові, в якій визначали вміст ТБК-активних продуктів [1], дієнових (ДК) та трієнових (ТК) кон'югатів [7], відновленого глутатіону [22], окиснювальної модифікації білків (ОМБ) [8],  $\text{NO}_2^-$ -аніона [21], активність супероксиддисмутази (СОД) [19] і каталази (КТ) [12]. Отримані результати статистично опрацьовували із застосуванням непараметричних методів статистики [15]. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Застосування антиоксиданта тіотриазоліну впродовж 5-ти днів внутрішньом'язово у дозі 100 мг/кг призводило до зниження в сироватці крові вмісту ДК на 58,5 % ( $p < 0,01$ ), ТК – на 58,8 % ( $p < 0,01$ ) в проти групи тварин з ЕПА, які не отримували цього препарату з антиоксидантними властивостями, що свідчить про його позитивний вплив на запальний процес (табл. 1, рис. 1).

Слід відмітити, що при цьому відбулось також зниження вмісту в сироватці крові ТБК-активних продуктів на 33,0 % ( $p < 0,01$ ), продуктів окиснювальної модифікації білків – на 49,4 % ( $p < 0,01$ ) та нітроген (II) оксиду – на 38,5 % ( $p < 0,01$ ), відповідно, порівняно з твари-



Рис. 1. Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові дієнових і трієнових кон'югатів при експериментальному постекстракційному альвеоліті (у % від контролю).

Примітка. Тут і на наступних рисунках: \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин з альвеолітом на 5-ту добу ( $p < 0,01$ ).

нами з постекстракційним альвеолітом на 5-ту добу, яким не проводили корекції (табл. 1, рис. 2).

У сироватці крові тварин з ЕПА, які отримували тіотриазолін, істотно знижувалась активність ферментів антиоксидантної системи. Ефективність впливу тіотриазоліну на перебіг запального процесу при даній модельованій патології підтверджується даними про зменшення активності супероксиддисмутази і каталази в сироватці крові (в 1,44 раза;  $p < 0,01$  та 2,02 раза;  $p < 0,01$  відповідно) та підвищення вмісту відновленого глутатіону (в 1,57 раза;  $p < 0,01$ ) порівняно з тваринами з постекстракційним альвеолітом на 5-ту добу (табл. 2, рис. 3).

Таблиця 1 – Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові білих щурів ДК і ТК, ТБК-активних продуктів, ОМБ та  $\text{NO}_2^-$ -аніона при експериментальному постекстракційному альвеоліті ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин		
	інтактна (n=10)	ЕПА 5-та доба (n=6)	ЕПА та тіотриазолін (n=6)
ДК, ум. од./мл	2,23±0,13	9,06±0,20 $p_1 < 0,01$	3,76±0,19 $p_1 < 0,01$
ТК, ум. од./мл	2,23±0,13	9,08±0,20 $p_1 < 0,01$	3,74±0,19 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$
ТБК-активні продукти, ммоль/л	7,47±0,26	23,49±1,31 $p_1 < 0,01$	15,74±0,20 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$
Окиснювальна модифікація білків, моль/л	2,82±0,17	9,01±0,25 $p_1 < 0,01$	4,56±0,35 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$
$\text{NO}_2^-$ -аніон, ммоль/л	0,36±0,03	0,91±0,02 $p_1 < 0,01$	0,56±0,03 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$

Примітки. Тут і в наступній таблиці:

1.  $p_1$  – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин.
2.  $p_2$  – достовірність відмінностей відносно тварин з альвеолітом (5-та доба).

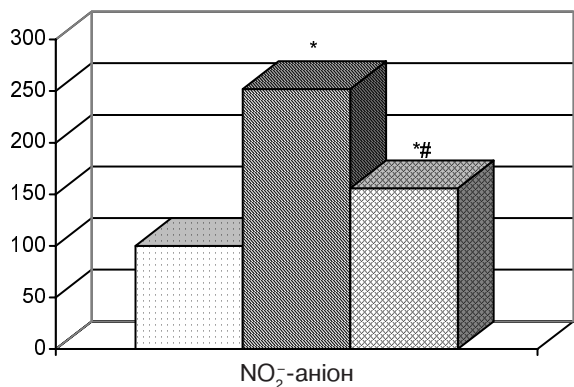
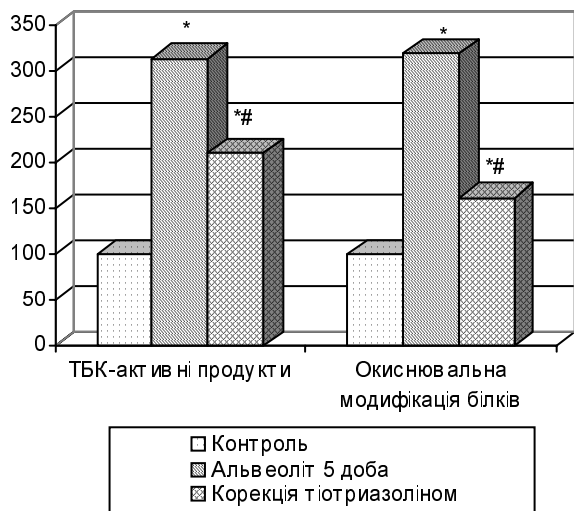


Рис. 2. Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові ТБК-активних продуктів, окиснювальної модифікації білків та нітроген (II) оксиду при експериментальному постекстракційному альвеоліті (у % від контролю).

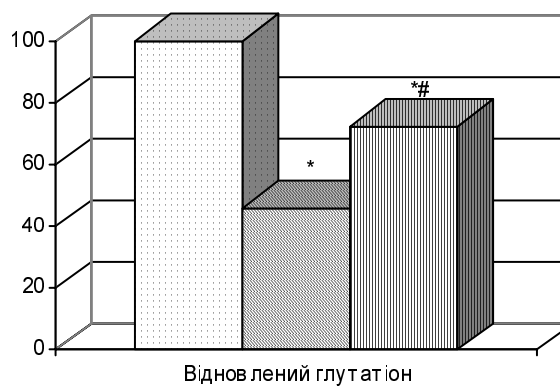
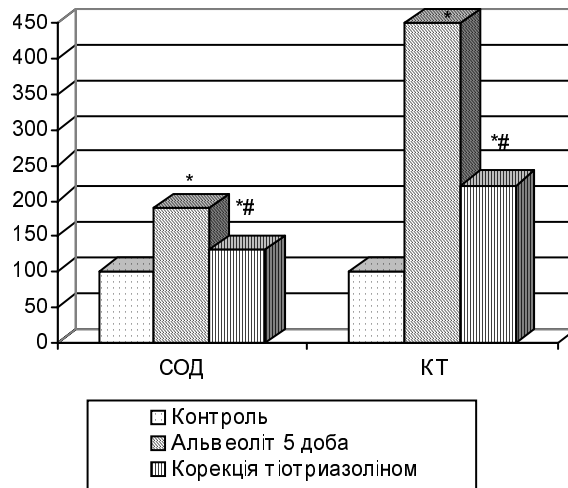


Рис. 3. Вплив тіотриазоліну на активність у сироватці крові супероксиддисмутази і каталази, відновленого глутатіону при експериментальному постекстракційному альвеоліті (у % від контролю).

Таблиця 2 – Вплив тіотриазоліну на активність СОД, КТ та вміст відновленого глутатіону в сироватці крові білих щурів при експериментальному постекстракційному альвеоліті (M±m)

Показник	Група тварин		
	інтактна (n=10)	ЕПА 5-та доба (n=6)	ЕПА та тіотриазолін (n=6)
Супероксиддисмутаза, ум. од./мл	0,44±0,02	0,84±0,02 p <sub>1</sub> <0,01	0,58±0,02 p <sub>1</sub> <0,01, p <sub>2</sub> <0,01
Каталаза, мкат/л	0,18±0,02	0,81±0,05 p <sub>1</sub> <0,01	0,40±0,03 p <sub>1</sub> <0,01, p <sub>2</sub> <0,01
Відновлений глутатіон, ммоль/л	7,97±0,42	3,69±0,21 p <sub>1</sub> <0,01	5,80±0,12 p <sub>1</sub> <0,01, p <sub>2</sub> <0,01

**ВИСНОВКИ 1.** Тіотриазолін проявляє позитивний коригувальний вплив на вміст у сироватці крові ДК і ТК, ТБК-активних продуктів, ОМБ, нітроген (II) оксиду та на активність ферментного і неферментного антиоксидантного захисту за умов експериментального постекстракційного альвеоліту.

**2.** Тіотриазолін ефективно стабілізує про-оксидантно-антиоксидантну систему в процесі перебігу експериментального постекстракційного альвеоліту, що проявляється зменшенням вмісту ДК і ТК, ТБК-активних продуктів, ОМБ, нітроген (II) оксиду, зниженням активності супероксиддисмутази і каталази, збільшенням вмісту відновленого глутатіону в сироватці крові.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Арчаков А. И. Модификация белков активным кислородом и их распад / А. И. Арчаков, И. М. Михосоев // Биохимия. – 1998. – **54**, № 2. – С. 179–185.
3. Беленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 12. – С. 43–46.
4. Бибик В. В. Тиотриазолин: фармакология и фармакотерапия (обзор литературы) / В. В. Бибик, Д. М. Болгов // Укр. мед. альманах. – 2000. – **3**, № 4. – С. 226–229.
5. Визир В. А. Первый опыт применения комплексного антиаритмического препарата “Тиодарон” в клинической практике / В. А. Визир, Н. А. Волошин, И. А. Мазур // Укр. тер. журн. – 2007. – № 3. – С. 60–66.
6. Виноградова В. М. Фармакология с рецептурой / В. М. Виноградова, Е. Б. Каткова, Е. А. Мухин. – 5-е изд., испр. – СПб. : Спецлит, 2009. – 894 с.
7. Геруш О. В. Фібролітична та протеолітична активність тканин після курсового застосування тиотриазоліну та деякі параметри його фармакокінетики / О. В. Геруш, Р. Б. Косу́ба, О. Р. Піняжко // Методичні рекомендації. – К., 2003. – 20 с.
8. Гріндев О. Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О. Є. Гріндев // Суч. гастроентерологія. – 2005. – № 5. – С. 80–83.
9. Дослідження антиоксидантних властивостей метаболічних засобів / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, Н. М. Юрченко [та ін.] // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2006. – **142**, № 3. – С. 168–170.
10. Ковалишин О. А. Дія антиоксиданта тиотриазоліну на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // Досягнення біології та медицини. – 2008. – № 2 (12). – С. 57–59.
11. Ковалишин О. А. Порушення функціонального стану прооксидантної й антиоксидантної систем у крові морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тиотриазоліном / О. А. Ковалишин, В. Й. Кресюн, М. С. Рєгеда // Одес. мед. журн. – 2008. – № 5 (109). – С. 10–12.
12. Кресюн В. Й. Роль порушень функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в селезінці морських свинок у патогенезі алергічного альвеоліту та їх корекція тиотриазоліном / В. Й. Кресюн, С. Б. Добрянський, М. С. Рєгеда // Одес. мед. журн. – 2010. – № 6 (122). – С. 37–39.
13. Мазур И. А. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман // Медицина сегодня в Украине. – 2005. – № 15 (175). – С. 18–19.
14. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
15. Орлов А. И. Математика случая: вероятность и статистика – основные факты : учеб. пособ. – М. : МЗ-Пресс, 2004. – 100 с.
16. Пат. 85846 Україна, МПК G 09 B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання постекстракційного альвеоліту у лабораторних тварин (щурів) / Демкович А. Є.; Бондаренко Ю. І. – № u201300588 ; заявл. 17.01.2013 ; опубл. 10.12.2013, Бюл. № 23.
17. Савустьяненко А. В. Визитная карточка украинской фармакологии: тиотриазолин (физиологические и клинические аспекты применения) / А. В. Савустьяненко // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 15 (252). – С. 19–21.
18. Садляк О. В. Характеристика окисного і неокисного шляху метаболізму L-аргініну в лімфоцитах білих щурів за умов хронічного гіперімунно-комплексного синдрому і стабілізуючий вплив корвітину на ці процеси // Гомеостаз: фізіологія, патологія, фармакологія і клініка : тези доп. III Міжнар. наук. конф. – Одеса, 2007. – С. 46–48.
19. Чевари С. Роль супероксидредуктазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
20. Чекман И. С. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова. – К., 2009. – С. 155.
21. Analysis of nitrate, nitrite and (<sup>15</sup>N) nitrate in biological fluids / C. Green, A. W. David, J. Golawski [et al.] // Anal. Biochem. – 1982. – **126**, № 1. – P. 131–138.
22. Moffat J. A. Investigations into the role of sulfhydryl groups in the mechanism of action of the nitrates / J. A. Moffat, P. W. Armstrong, G. S. Marks // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. – 1982. – **60**, № 10. – P. 1261–1266.

## ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ РАЗВИТИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТЭКСТРАКЦИОННОГО АЛЬВЕОЛИТА

### Резюме

В статье приведены результаты биохимических исследований показателей активности свободнорадикальных (кислородных и азотных) процессов в сыворотке крови, которые оценивали по содержанию продуктов окислительной модификации белков, диеновых и триеновых конъюгатов, ТБК-активных продуктов, азота (II) оксида и состоянию системы антиоксидантной защиты, которую определяли по активности супероксиддисмутазы, каталазы, содержанию восстановленного глутатиона на 5-е сутки развития экспериментального постэкстракционного альвеолита как без, так и после использования тиотриазолина. Применение его в течение 5-ти дней внутримышечно в дозе 100 мг/кг положительно повлияло на течение воспалительного процесса при данной моделируемой патологии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** постэкстракционный альвеолит, антиоксидантная защита, свободнорадикальные процессы, тиотриазолин.

А. Ye. Demkovych  
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## EFFECT OF THIOTRIAZOLINE ON PEROXIDE LIPIDS ACTIVITY AND ANTIOXIDANT ENZYMES IN SERUM IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL POSTEXTRACTION ALVEOLITIS

### Summary

In article shows the results of biochemical studies of indicators of free radical activity (oxygen and nitrogen) processes in the serum of blood, which was evaluated by the content of the products of oxidative modified proteins, diene conjugates, triene conjugates and TBA-active products, nitrogen (II) oxide and status of antioxidant defense system, which was determined the activity of superoxide dismutase, catalase, reduced glutathione content on the 5th day of experimental postextraction alveolitis, both before and after use thiotriazoline. Apply within 5 days of intramuscular 100 mg/kg had a positive impact on the course of the inflammatory process in this simulated disease.

**KEY WORDS:** postextraction alveolitis, antioxidant protection, free radical processes, thiotriazoline.

Отримано 28.07.14

**Адреса для листування:** А. Е. Демкович, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ АНТИОКСИДНОГО ЗАХИСТУ КРОВІ ТА ВОДЯНИСТОЇ ВОЛОГИ ЗА УМОВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕХАНІЧНОЇ НЕПРОНИКНОЇ ТРАВМИ РОГІВКИ

*Досліджено вплив непроникної механічної травми рогівки на показники системи антиоксидного захисту крові та водянистої вологи передньої камери ока у кролів. У ранні терміни посттравматичного періоду встановлено підвищення активності показників як ферментної, так і неферментної ланки системи антиоксидного захисту, що вказує на посилення її функції для стримування розвитку окисного стресу. На 14-ту і 21 доби спостереження встановлено виражене зменшення активності супероксиддисмутази, каталази, церулоплазміну та сульфгідрильних груп, що свідчить про виснаження антиоксидних резервів як на системному, так і на місцевому рівнях.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** непроникна механічна травма рогівки, антиоксидна система, кров, водяниста волога.

ВСТУП. Проблема очного травматизму була і залишається актуальною. Травма переднього відділу очного яблука складає 92,6 % від загальної кількості травм ока [7]. Механічна травма органа зору є однією з основних причин втрати зору й ока як органа. Перебіг посттравматичного процесу в 14–28 % випадків ускладнюється хронічним запальним процесом, а в 7–25 % – розвитком внутрішньоочної інфекції, що в деяких випадках (до 50 %) зумовлює різке зниження зору і працездатності осіб, які отримали травму [16, 21].

Будь-яка травма викликає в тканинах ока комплекс біохімічних, імунологічних і морфофункціональних змін [14]. Вивчення змін співвідношення прооксидних та антиоксидних систем у динаміці післятравматичного періоду при непроникному пошкодженні рогівки є важливим завданням сучасної експериментальної офтальмології [6], адже сьогодні загальноприйнята точка зору, що при різних за місцем дії і локалізації травми ключовим внутрішньоклітинним процесом є порушення структури біомембран, що призводить до дисбалансу діяльності пов'язаних з ними ферментних комплексів. Причому універсальним механізмом пошкодження біомембран при травмі є активація пероксидного окиснення ліпідів [15].

© М. В. Турчин, І. М. Кліщ, 2014.

Наслідки активації вільнорадикальних процесів залежать від ефективності роботи системи антирадикального та антипероксидного захисту, діяльність якої направлена на утилізацію токсичних продуктів [17]. В організмі існують ферментні й неферментні системи антиоксидного захисту (АОЗ). Перша представлена супероксиддисмутазою, каталазою, глутатіонпероксидазою. До другої належать церулоплазмін, каротин, гістидин,  $\alpha$ -токоферол, вітаміни К, С, Р, тіолові сполуки, стеарини, трансфери, ендогенний етанол, метанол [1, 9, 12].

Метою даної роботи було дослідити динаміку показників антиоксидного захисту в кролів за умови механічної непроникної травми рогівки.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження проведено на 50 статевозрілих кролях породи Шиншила (масою 2,5–3 кг) із дотриманням правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [23], а також відповідно до Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними [11]. Кролі отримували повноцінне збалансоване харчування і перебували в належних санітарно-гігієнічних умовах віварію ДВНЗ “Тернопіль-

ський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”.

Експериментальну модель пошкодження рогівки відтворювали на обох очах тварини під місцевою епібульбарною анестезією 0,5 % розчином алкаїну та ретробульбарною анестезією 2 % розчином лідокаїну (1,0 мл). Трепаном діаметром 7 мм у верхній половині рогівки наносили концентричну епітеліальну насічку, в межах якої одноразовим офтальмологічним скальпелем видаляли епітелій разом з переднім шаром строми рогівки (викроювали клапоть товщиною до 0,2 мм). Контроль відтворення ерозії здійснювали методом фарбування рогівки 0,5 % розчином флуоресцеїну.

Тварин поділили на п'ять груп: контрольна група – інтактні тварини (10 кролів); 1-ша дослідна група – термін спостереження через 3 доби після травми (10 кролів); 2-га дослідна група – через 7 днів після травми (10 кролів); 3-тя дослідна група – через 14 днів після травми (10 кролів); 4-та дослідна група – через 21 день після травми (10 кролів).

За умов тіопентало-натрієвого знеболювання (25 мг/кг) у кролів з крайової вени вуха забирали кров, після чого тварин виводили з експерименту методом повітряної емболії.

Водянисту вологу (humor aquosus) очного яблука отримували за асептичних умов шляхом проколу лімбальної частини рогівки стерильною голкою, приєднаною до інсулінового шприца, у кількості 0,25–0,3 мл з одного ока [25].

Для вивчення системи АОЗ було використано біохімічні методи визначення супероксиддисмутази (СОД) [19], каталази [13], церулоплазміну (ЦП) [3], сульфгідрильних груп (SH-груп) [22]. Розраховували співвідношення СОД/каталаза, яке дає кількісну характеристику збалансованості антиоксидних процесів [5].

Дослідженню підлягали сироватка крові, супернатант гемолізатів еритроцитів, водяниста волога.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою критерію Манна–Уїтні.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** На 3-тю добу експерименту активність СОД у супернатанті гемолізатів еритроцитів зросла на 32,3 % ( $p < 0,05$ ) відносно контрольної групи кролів (табл.). На 7-му добу спостереження

даний показник достовірно не змінився, проте на 14-й день зафіксовано виражене зменшення активності СОД (на 45,4 %;  $p < 0,05$ ) порівняно з тваринами 2-ї дослідної групи. На 21-шу добу експерименту активність СОД продовжувала знижуватись і становила ( $29,01 \pm 1,36$ ) ум. од., що на 39 % ( $p < 0,05$ ) менше порівняно з 3-ю дослідною групою та на 54,7 % ( $p < 0,05$ ) менше відносно контрольної групи кролів.

Таку ж динаміку змін цього показника виявлено у водянистій волозі передньої камери ока: на 3-тю добу експерименту активність СОД зросла на 59,0 % ( $p < 0,05$ ) відносно контрольної групи кролів, а на 14-й день спостереження – достовірно знизилась на 58,4 % порівняно з попереднім терміном спостереження; на 21-шу добу експерименту становила ( $2,89 \pm 0,13$ ) ум. од., що на 51,3 % ( $p < 0,05$ ) менше порівняно з 3-ю дослідною групою та на 61,3 % ( $p < 0,05$ ) менше відносно контрольної групи тварин.

Як видно з таблиці, активність каталази в супернатанті гемолізатів еритроцитів та водянистій волозі передньої камери ока кролів у посттравматичний період змінювалась аналогічно до активності СОД, проте більш виражено.

Запальна реакція, що зумовлена механічною травмою рогівки, характеризується підвищенням радикалопродукуючої активності лейкоцитів периферичної крові та їх міграцією в зону травми. Активні форми кисню (супероксидний радикал, пероксид водню, гідроксильний радикал, синглетний кисень, гіпохлорит) і азоту (оксид азоту, пероксинітрит) необхідні для видалення бактерій і продуктів розпаду біомолекул у ділянці пошкодження. При цьому зростає загроза окисного пошкодження клітин і тканин організму.

За умов нормального обміну СОД підтримує стаціонарну концентрацію супероксидних радикалів на певному рівні, захищаючи тим самим клітинні структури від їх шкідливої дії. Однак, коли число вільних радикалів зростає, навантаження на даний фермент різко збільшується і даний баланс може бути порушений. Основними шляхами зміни активності ферментів у клітині у відповідь на різну дію є збільшення або зменшення їх кількості в клітині чи конформаційні перебудови, що виникають під впливом зовнішніх і внутрішніх факторів [10].

Виражене підвищення активності СОД і каталази на 3-тю добу експерименту (рис. 1, 2) вказує на посилення ферментної ланки АОЗ для стримування розвитку окисного стресу.

Щодо негативної динаміки даних показників на 14-ту та 21-шу доби посттравматичного періоду (рис. 1, 2), то доведено, що активність СОД прогресивно зменшується відповідно до

Таблиця – Показники системи антиоксидного захисту кролів за умови механічної непроникної травми рогівки (M±m)

Показник	Контрольна група (n=10)	1-ша дослідна група (n=10)	2-га дослідна група (n=10)	3-тя дослідна група (n=10)	4-та дослідна група (n=10)
Супернатант гемолізатів еритроцитів					
СОД, ум. од.	64,05±1,93	84,76±2,14 p <sub>1</sub> <0,05	87,13±2,12 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	47,58±2,02 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	29,01±1,36 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Каталаза, кат/л	49,01±1,68	66,57±2,27 p <sub>1</sub> <0,05	71,25±2,46 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	33,97±1,34 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	18,90±1,12 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
СОД/каталаза	1,32±0,06	1,37±0,03 p <sub>1</sub> >0,05	1,23±0,04 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05	1,41±0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	1,55±0,03 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
SH-групи, ммоль/л	79,64±1,10	64,57±1,87 p <sub>1</sub> <0,05	69,48±1,73 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	47,28±1,69 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	34,58±1,34 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Сироватка крові					
Церулоплазмін, г/л	0,42 ±0,02	0,68±0,03 p <sub>1</sub> <0,05	0,55±0,02 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	0,36 ±0,01 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	0,24 ±0,02 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Водяниста волога					
СОД, ум. од.	7,47±0,30	11,88±0,33 p <sub>1</sub> <0,05	14,29±0,26 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	5,94±0,18 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	2,89±0,13 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Каталаза, кат/л	6,01±0,36	10,52±0,25 p <sub>1</sub> <0,05	13,39±0,52 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	4,87±0,26 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	1,44±0,16 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
СОД/каталаза	1,27±0,07	1,13±0,04 p <sub>1</sub> >0,05	1,08±0,04 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	1,25±0,07 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	2,17±0,18 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
SH-групи, ммоль/л	9,54±0,28	7,08±0,18 p <sub>1</sub> <0,05	7,56±0,21 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	4,55±0,15 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	3,11±0,11 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Церулоплазмін, г/л	0,08±0,01	0,15±0,02 p <sub>1</sub> <0,05	0,13±0,01 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	0,07±0,01 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05	0,04±0,01 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – різниця достовірна порівняно з контрольними тваринами.
2. p<sub>2</sub> – різниця достовірна порівняно з ураженими тваринами (2-га з 1-ю групою, 3-тя з 2-ю групою, 4-та з 3-ю групою).

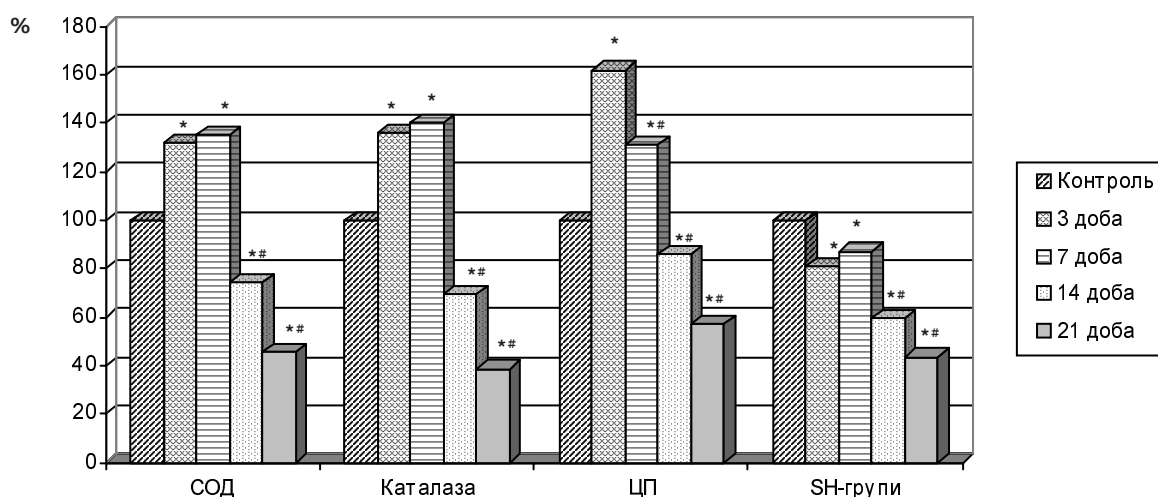


Рис. 1. Динаміка змін показників АОЗ у крові за умови експериментальної непроникної механічної травми рогівки.

Примітка. Тут і на рисунку 2: \* – вірогідність відмінностей показників порівняно з контрольною групою; # – вірогідність відмінностей показників між дослідними групами.



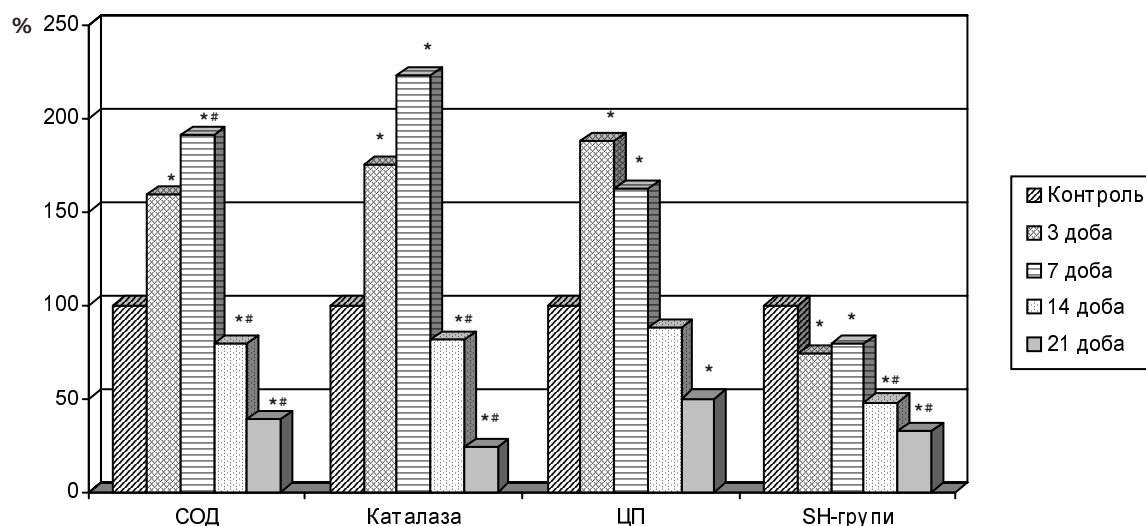


Рис. 2. Динаміка змін показників АОЗ у водянистій волозі передньої камери ока за умови експериментальної непроникної механічної травми рогівки.

підвищення ступеня тяжкості пошкодження клітин і розвитку гіпоксії [18]. Значне зниження активності СОД і каталази на 14-ту та 21-шу доби експерименту можна пояснити не лише використанням ферментів у процесі інактивації високореакційних форм кисню, але й процесами окисної модифікації з втратою іонів металів, утворенням фрагментів пептидів і подальшим руйнуванням внутрішньоклітинними протеазами [24]. Отже, можна констатувати, що токсичний вплив продуктів пероксидного окиснення ліпідів за умови механічної непроникної травми рогівки посилюється за рахунок недостатньої ефективності антиоксидного захисту, який проявляється в інгібуванні активності СОД та каталази [17].

Співвідношення СОД/каталаза у динаміці експерименту в супернатанті гемолізатів еритроцитів збільшилось на 17,4 % ( $p < 0,05$ ), а у водянистій волозі передньої камери ока – на 70,9 % ( $p < 0,05$ ). Це також свідчить про порушення узгодженості в роботі антиоксидних ферментів і зниження рівня антирадикального захисту тканин [5].

Подібно до супероксиддисмутази реакцію дисмутації каталізує інший мідьвмісний білок – церулоплазмін (фероксидаза). На відміну від СОД, що захищає внутрішньоклітинні структури, ЦП функціонує в крові й перехоплює активні форми кисню, запобігаючи пероксидному окисненню ліпідів клітинних мембран. Встановлено, що антиоксидні властивості церулоплазміну зумовлені його електроноакцепторними властивостями. Однак ефективність ЦП відносно зв'язування супероксиданіона приблизно в 100 разів нижча, ніж СОД. Незважаючи на це, на даний час церуло-

плазмін розглядають як основний антиоксидант плазми крові [4, 8, 12].

Як видно з таблиці, вміст церулоплазміну в сироватці крові кролів у посттравматичний період змінювався хвилеподібно. На 3-тю добу його величина була на 61,9 % вищою від контролю ( $p < 0,05$ ), на 7-му добу – на 19,1 % нижчою від його рівня у попередній термін спостереження ( $p < 0,05$ ) та становила 130,9 % відносно контролю ( $p < 0,05$ ). На 14-ту добу даний показник достовірно зменшився на 34,5 % порівняно з попереднім терміном спостереження. На 21-шу добу вміст церулоплазміну продовжував знижуватись і становив  $(0,24 \pm 0,02)$  г/л, що на 33,3 % ( $p < 0,05$ ) менше порівняно з 3-ю дослідною групою та на 42,8 % ( $p < 0,05$ ) менше відносно контрольної групи кролів (табл.).

У водянистій волозі передньої камери ока вміст церулоплазміну на 3-тю добу експерименту зріс на 87,5 % ( $p < 0,05$ ) відносно контролю, на 7-му добу – достовірно не змінився, а на 14-й день – знизився на 46,1 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з попереднім терміном спостереження. На 21-шу добу вміст церулоплазміну становив  $(0,04 \pm 0,01)$  г/л, що на 37,5 % ( $p < 0,05$ ) менше порівняно з 3-ю дослідною групою та на 50,0 % ( $p < 0,05$ ) менше відносно контрольної групи кролів.

Важливим складником системи АОЗ є біомолекули, що містять сульфгідрильні групи. Основний мобільний фонд SH-груп являє собою глутатіон, який міститься майже у всіх клітинах і бере участь в усуненні вільних радикалів, знешкодженні чужорідних органічних сполук, транспортуванні амінокислот [15, 20].

Динаміка вмісту SH-груп у супернатанті гемолізатів еритроцитів та водянистій волозі передньої камери ока була аналогічною до змін вмісту церулоплазміну. Так, на 3-тю добу в супернатанті гемолізатів еритроцитів його величина була на 18,9 % нижчою від контролю ( $p < 0,05$ ), на 7-му добу – достовірно не змінилася, а на 14-й день – зменшилася на 31,9 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з попереднім терміном спостереження. На 21-шу добу вміст SH-груп становив  $(34,58 \pm 1,34)$  ммоль/л, що на 26,9 % ( $p < 0,05$ ) менше порівняно з 3-ю дослідною групою та на 56,6 % ( $p < 0,05$ ) менше відносно контрольної групи кролів.

У водянистій волозі передньої камери ока вміст SH-груп на 3-тю добу експерименту зменшився на 25,8 % ( $p < 0,05$ ) відносно контролю, на 7-му добу – достовірно не змінився, а на 14-й день – знизився на 39,8 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з попереднім терміном спостереження. На 21-шу добу вміст SH-груп становив  $(3,11 \pm 0,11)$  ммоль/л, що на 31,6 % ( $p < 0,05$ ) менше порівняно з 3-ю дослідною групою та на 67,4 % ( $p < 0,05$ ) менше відносно контрольної групи кролів.

Відомо, що SH-групи (зокрема цистеїнових і метіонінових фрагментів білкових молекул) найлегше окиснюються активними формами кисню з утворенням зворотних і незворотних (сульфоксиди і сульфонові групи) модифікацій. Крім того, зниження вмісту SH-груп у посттрав-

матичний період може бути пов'язане і з підсиленням катаболізму глутатіону [2].

**ВИСНОВКИ.** Експериментальна непроникна травма рогівки в ранні терміни спостереження (3-тя і 7-ма доби) супроводжується підвищенням активності показників як ферментної, так і неферментної (церулоплазмін) ланок системи антиоксидного захисту, що вказує на посилення антиоксидного захисту для стримування розвитку окисного стресу. Такі зміни можна розглядати як адаптивну реакцію організму.

На 14-ту і 21-шу доби спостереження встановлено виражене зменшення активності супероксиддисмутази, каталази, церулоплазміну та SH-груп, що свідчить про виснаження антиоксидних резервів.

При зіставленні динаміки змін показників системи антиоксидного захисту виявлено їх синхронний розвиток на системному (кров) і місцевому (водяниста волога передньої камери ока) рівнях з переважанням на локальному, що пов'язано з безпосереднім пошкодженням, розвитком запалення, гіпоксією та активацією пероксидного окиснення ліпідів.

**Перспективи подальших досліджень.** У майбутньому буде досліджено показники системи антиоксидного захисту в різні періоди експериментальної непроникної травми рогівки за умов застосування коригувальних чинників.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абсаликова Д. К. Антиоксидантная система зрительного анализатора и антиоксиданты, применяемые в офтальмологии (обзор литературы) / Д. К. Абсаликова, А. Ф. Никитина, Н. А. Никитин // Материалы научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием. – Уфа, 2011. – С. 536–540.
2. Белковые тиол-дисульфиды плазмы: роль в атерогенезе / И. И. Паталах, Л. П. Урвант, И. Н. Евстратова [и др.] // Лаб. диагностика. – 2008. – № 4 (46). – С. 11–15.
3. Биохимические методы исследования в клинике / под ред. проф. А. А. Покровского. – М.: Медицина, 1969. – 652 с.
4. Ващенко В. И. Церулоплазмин – от метаболита до лекарственного средства / В. И. Ващенко, Т. Н. Ващенко // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – 6, вып. 3. – С. 1254–1269.
5. Вплив яктону на прооксидантно-антиоксидантну рівновагу за гіпоксичних станів / О. О. Гончар, І. Ю. Яковлева, С. А. Олійник [та ін.] // Спорт. медицина. – 2005. – № 2. – С. 110–117.
6. Герасимець А. Ю. Особливості про- й антиоксидантних механізмів та морфологічних змін рогівки кроля за умов механічної непроникаючої травми / А. Ю. Герасимець, А. А. Гудима, І. І. Герасимець // Вісник наук. досл. – 2014. – № 1. – С. 83–85.
7. Горлачова П. М. NO-ергічна система вологи передньої камери ока за умов ушкодження рогівки та експериментальної корекції глутаргіном / П. М. Горлачова, К. С. Непорада // Світ медицини та біології. – 2011. – 7, № 2. – С. 15–17.
8. Горожанская Э. Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях / Э. Г. Горожанская // Клин. лаб. диагностика. – 2010. – № 6. – С. 28–44.
9. Гріднев О. Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О. Є. Гріднев // Суч. гастроентерологія. – 2005. – № 5 (25). – С. 80–83.
10. Диденко Н. В. Активность и получение частично очищенного препарата митохондриальной супероксиддисмутазы печени при эксперименталь-

ной термической травме / Н. В. Диденко, А. Г. Соловьева // *Фундаментал. исследования.* – 2013. – № 7. – С. 305–309.

11. Кожемякін Ю. М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін. – К., 2002. – 155 с.

12. Криницька І. Я. Функціональний стан системи антиоксидантного захисту крові у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом / І. Я. Криницька // *Мед. хімія.* – 2013. – **15**, № 1 (54). – С. 34–39.

13. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–18.

14. Острікова Т. О. Оцінка індивідуальної реакції тканин рогівки на травму шляхом дослідження слезової рідини / Т. О. Острікова, І. Л. Мунтян // *Медицина транспорту України.* – 2012. – № 2. – С. 78–81.

15. Підручна С. Р. Динаміка вмісту відновленого глутатіону в різних тканинах при тяжкій та комбінованій травмі / С. Р. Підручна // *Фізіол. журн.* – 2013. – № 2. – С. 92–95.

16. Полянская Н. К. Диагностика механической травмы роговицы с использованием инфракрасной спектроскопии / Н. К. Полянская, Н. Ю. Фурсова, С. И. Карпов // *Вестник офтальмологии.* – 2013. – № 1. – С. 49–52.

17. Резуненко Ю. К. Активність антиоксидантної системи в організмі щурів за умов тривалого впливу поліолів на основі гліцеролу, етилен- і пропіленгліколю / Ю. К. Резуненко, В. О. Прокопов // *Проблеми екології та медицини.* – 2011. – **15**, № 5–6. – С. 53–56.

18. Системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты как индикаторы активности пролиферации кератиноцитов при псориазе / Р. А. Грашин, В. Г. Антонов, А. И. Карпищенко, В. Р. Хайрутдинов // *Клин. лаб. диагностика.* – 2010. – № 1. – С. 18–24.

19. Чевари С. Роль супероксидредуктазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // *Лаб. дело.* – 1985. – № 11. – С. 678–681.

20. Юревич О. Ю. Відновлювальний потенціал глутатіонової системи крові хворих на вікову макулодистрофію / О. Ю. Юревич, Н. Х. Козлова // *Медицина транспорту України.* – 2005. – № 2. – С. 15–17.

21. Corneal injuries: incidence and risk factors in the Intensive Care Unit / A. Werli-Alvarenga, F. F. Ercole, F. A. Botoni [et al.] // *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* – 2011. – **19**(5). – P. 1088–1095.

22. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1959. – **82**, № 1. – P. 70–77.

23. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52 p.

24. Li P. F. Oxidative modification of bovine erythrocyte superoxide dismutase by hydrogen peroxide and ascorbate-Fe (III) / P. F. Li, Y. Z. Fang, X. Lu // *Biochem. Mol. Biol. Int.* – 1993. – **29**, № 5. – P. 929–937.

25. Proteomics of the aqueous humor in healthy New Zealand rabbits / M. Stastna, A. Behrens, G. Noguera [et al.] // *Proteomics.* – 2007. – **7** (23). – P. 4358–4375.

**Н. В. Турчин, И. Н. Клищ**

*ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО*

## **ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДНОЙ ЗАЩИТЫ КРОВИ И ВОДЯНИСТОЙ ВЛАГИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ НЕПРОНИКАЮЩЕЙ ТРАВМЕ РОГОВИЦЫ**

### **Резюме**

*Исследовано влияние непроникающей механической травмы роговицы на показатели системы антиоксидантной защиты крови и водянистой влаги передней камеры глаза у кроликов. В ранние сроки посттравматического периода установлено повышение активности показателей как ферментного, так и неферментного звеньев системы антиоксидантной защиты, что указывает на усиление ее функции для сдерживания развития окислительного стресса. На четырнадцатые и двадцать первые сутки наблюдения установлено выраженное уменьшение активности супероксиддисмутазы, каталазы, церулоплазмينا и сульфгидрильных групп, что свидетельствует об истощении антиоксидантных резервов как на системном, так и на местном уровнях.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** непроникающая механическая травма роговицы, антиоксидантная система, кровь, водянистая влага.

**DYNAMIC PARAMETERS OF BLOOD AND AQUEOUS HUMOR ANTIOXIDANT PROTECTION IN CASE OF EXPERIMENTAL CORNEAL MECHANICAL NONPENETRATIVE INJURY**

**Summary**

*The influence of corneal mechanical nonpenetrative injury on antyoxidant system of blood and aqueous humor in rabbits were studied. In the early stages of post-traumatic period was found increased activity of enzymatic and non-enzymatic links of antyoxidant system, which is indicating the strengthening of its function to inhibit the development of oxidative stress. On the fourteenth and twenty-first day of observation set marked decrease in activity of superoxide dismutase, catalase, ceruloplasmin and sulfhydryl groups, which is indicating for the depletion of antyoxidant reserves both on systemic and local levels.*

**KEY WORDS: corneal mechanical nonpenetrative injury, antyoxidant system, blood, aqueous humor.**

Отримано 14.07.14

**Адреса для листування:** М. В. Турчин, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

**К. В. Александрова, І. Ф. Беленічев, С. В. Левіч, Д. М. Юрченко,  
О. С. Шкода, С. Г. Носач**  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## **ПОШУК НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ З ЕНЕРГОТРОПНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ В РЯДУ ПОХІДНИХ КСАНТИНУ**

*У статті наведено результати дослідження енерготропної дії потенційних нейропротекторних сполук – похідних ксантину С-3 та С-4 порівняно з референс-препаратом мексидолом на моделі ішемічного інсульту, яку відтворювали шляхом двобічного перев'язування загальних сонних артерій.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** похідні ксантину, ішемічний інсульт, енерготропна дія.

**ВСТУП.** Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) є лідируючим фактором загальної смертності населення промислово розвинених країн світу. Вони посідають третє місце за розповсюдженістю в країнах Європи та Американського континенту, поступаючись лише серцево-судинним патологіям та злоякісним новоутворенням [12].

Важливу роль у порушенні когнітивних та асоціативних функцій при ішемічному інсульті відіграють виражені структурні зміни тканин головного мозку, пов'язані з пригніченням процесів біоенергетики, розвитком глутаматної "ексайтотоксичності" та гіперпродукцією активних форм кисню (АФК) [8, 11].

За умов гострої мозкової гіпоксії (на тлі зниження активності антиоксидантної системи захисту нейрона) накопичення АФК призводить до надлишкового утворення NO-радикала, що викликає інгібування дихального ланцюга мітохондрій, ферментів циклу Кребса та, як наслідок, зниження синтезу й виснаження запасів АТФ і загибель нейронів шляхом апоптозу або некрозу. NO-радикал реагує із супероксид-аніоном, що синтезується при кисневому дефіциті, з утворенням високо-токсичного пероксинітрит-радикала. За механізмом ланцюгової реакції вільнорадикальні субстрати, що утворилися, прискорюють загибель нейронів шляхом пригнічення активності залізо-сірчаних ферментів циклу Кребса та ланцюга перенесення електронів [9, 10]. Наслідком дефіциту кисню є дисфункція міто-

хондріального апарату, що проявляється послідовними фазними змінами активності мітохондріальних ферментних комплексів та призводить до пригнічення аеробного синтезу енергії, енергозалежних функцій і метаболізму клітин [6, 10].

У попередніх роботах показано нейропротекторні властивості похідних ксантину С-3 та С-4 [1, 3]. Продовжуючи ці дослідження, необхідно було вивчити їх вплив на показники енергетичного обміну в нейронах на тлі ГПМК. З огляду на вищенаведене, мета даного дослідження – вивчення енерготропних властивостей та впливу на енергетичний обмін похідних ксантину С-3 та С-4 за умов гострого порушення мозкового кровообігу в щурів порівняно з референс-препаратом мексидолом.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експеримент проводили з використанням моделі неповної глобальної ішемії головного мозку, яку відтворювали шляхом двобічного перев'язування загальних сонних артерій.

Дослідження виконано на білих щурах лінії Вістар обох статей масою 220–260 г. Усі тварини перебували на стандартному раціоні харчування виварію, за природної зміни дня і ночі. Щурів отримано з розплідника ІФТ України. Усі експериментальні процедури та операційні втручання здійснювали згідно з Положенням про використання лабораторних тварин у біомедичних дослідженнях.

Двобічне перев'язування загальних сонних артерій виконували під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг) із використанням хірур-

гічного доступу шляхом виділення сонних артерій та одномоментним накладанням на них шовкової лігатури [5].

Досліджувані сполуки протягом усього експерименту вводили раз на добу внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда в дозі 100 мг/кг, мексидол (еталон порівняння) – за тією ж схемою в дозі 250 мг/кг внутрішньошлунково. У групі інтакту (псевдооперованих тварин) було 5 щурів, у контрольній та в групі тварин, які отримували лікування, прооперовано 15 щурів [1].

Для біохімічних досліджень тканини мозку гомогенізували на холоді, в сольовому ізотонічному середовищі 1:10 (0,15 М КСl) при температурі +4 °С, за допомогою скляного гомогенізатора. Методом диференційного центрифугування виділялась цитозольна фракція (15 000 г). Екстракт, позбавлений білків, отримували шляхом додавання точної наважки гомогенату тканини мозку в 0,6 М розчині  $\text{HClO}_4$  з наступною нейтралізацією 5,0 М розчином калій карбонату [7].

Аденілові нуклеотиди визначали методом тонкошарової хроматографії [7]. Метод базується на розділенні АТФ, АДФ та АМФ у системі діоксан–пропанол-2–вода–аміак (4:2:4:1) в тонкому шарі сорбенту з наступним кількісним визначенням методом прямої спектрофотометрії при 260 нм.

Для поглибленого аналізу стану енергозабезпечення нейронів за умов ГПМК було розраховано такі показники енергетичного обміну: енергетичний заряд (ЕЗ), енергетичний потенціал (ЕП), коефіцієнт порівняння (КП), індекс фосфорилування (ІФ) та показник термодинамічного контролю дихання (ТКД) [4].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Двобічне перев'язування загальних сонних артерій призвело до дисбалансу пулу макроергічних фосфатів у тканинах головного мозку щурів з ГПМК (табл. 1), що відповідає клінічним проявам ішемічного інсульту [6, 11].

Поглиблений аналіз стану енергозабезпечення показав, що двобічне перев'язування загальних сонних артерій викликало зниження інтенсивності та ефективності фосфорилування аденілонуклеотидної системи (табл. 2).

Так, показник енергетичного заряду в контрольній групі зменшувався на 12 % порівняно з інтактною групою, що відображає суттєве зниження ступеня заповнення макроергічними зв'язками системи АТФ–АДФ–АМФ. На фоні використання похідних ксантину відмічали збільшення ЕЗ до рівня інтактних тварин. В дії мексидолу відзначали схожий за направленістю, проте менш виражений, ефект.

Вивчення енергетичного потенціалу показало його збільшення в контрольній групі у гострий період експериментальної ішемії на 17,5 %, що свідчить про активацію дихального ланцюга мітохондрій та корелює зі змінами вмісту компонентів аденілонуклеотидного пулу [2]. Експериментальна терапія антиоксидантами (мексидол та похідні ксантину С-3 і С-4) привела до корекції мітохондріальних порушень та зниження ЕП до рівня інтакту і нижче, що пояснюється стабілізуювальним впливом досліджуваних речовин на мітохондріальне дихання.

Аналогічні зміни відзначено при аналізі показника коефіцієнта порівняння, який відображає співвідношення суми АТФ та АМФ до АДФ. КП у контрольній групі збільшувався

Таблиця 1 – Вплив сполук С-3 та С-4 на вміст аденілових нуклеотидів у головному мозку тварин на 4 добу після ГПМК

Група тварин	АТФ, мкмоль/г тканини	АДФ, мкмоль/г тканини	АМФ, мкмоль/г тканини
Інтакт	2,01±0,12	0,53±0,005	0,12±0,003
Контроль	1,07±0,07	0,24±0,003	0,27±0,002
С-3	1,82±0,05*	0,50±0,003*	0,12±0,02
С-4	1,62±0,07*	0,47±0,004*	0,11±0,004*
Мексидол	1,33±0,12*	0,44±0,005*	0,15±0,011*

Примітка. Тут і в наступній таблиці: \* –  $p \leq 0,05$  відносно контролю.

Таблиця 2 – Вплив сполук С-3 та С-4 на показники енергозабезпечення в головному мозку тварин на 4 добу після ГПМК

Група тварин	ЕЗ	ЕП	КП	ІФ	ТКД
Інтакт	0,855±0,005	3,792±0,191	4,018±0,193	3,092±0,146	4,416±0,069
Контроль	0,753±0,009	4,458±0,235	5,583±0,231	2,098±0,116	0,888±0,005
С-3	0,848±0,004*	3,640±0,077*	3,880±0,117*	2,935±0,028*	4,166±0,72*
С-4	0,843±0,003*	3,446±0,112*	3,680±0,126*	2,793±0,082*	4,272±0,112*
Мексидол	0,807±0,006*	3,022±0,237*	3,363±0,259*	2,254±0,141*	2,933±0,181*

на 38,9 %, що зумовлено зростанням рівня АМФ та переважанням прямої реакції перетворення АДФ над зворотною. Введення сполук С-3, С-4 та мексидолу приводило до зменшення рівня КП на 30,5, 34,1 та 39,7 % відповідно порівняно з контролем, що підтверджує позитивний вплив даних речовин на стабілізацію мітохондріального дихання та корекцію енергетичного дисбалансу.

Аналіз показників індексу фосфорилування в тканинах мозку тварин з ГПМК дозволив встановити порушення співвідношення між АТФ та пулом АДФ-АМФ у контрольній групі тварин (зниження ІФ на 32,1 %). У тканинах мозку щурів, які одержували сполуки С-3 та С-4, ІФ значно збільшувався, що вказує на корекцію дисбалансу співвідношення окремих макроергічних фосфатів на моделі церебральної ішемії. Слід зазначити, що стабілізувальний вплив на показники ІФ похідних ксантину перевищував за силою ефект мексидолу.

Показник термодинамічного контролю дихання, який відображає залежність активності дихального ланцюга мітохондрій від концентрації окремих компонентів аденілонуклеотидної системи та інтенсивності фосфорилування в цілому, був знижений у головному мозку щурів з ГПМК майже в 5 разів. На фоні введення мексидолу в експериментальних тварин відмічено достовірне збільшення ТКД на 230 %, але порівняно з інтактним показником зберігалось його зменшення в 1,5 раза. Стабілізувальний вплив похідних ксантину на

показник ТКД перевищував за силою мексидолу.

Таким чином, аналіз одержаних результатів показав, що похідні ксантину С-3 та С-4 стабілізували енергетичний стан клітин головного мозку тварин з ГПМК, що підтверджувалося зростанням рівнів АТФ та АДФ на тлі зниження вмісту АМФ. Аналіз додаткових параметрів енергозабезпечення свідчить про те, що досліджувані сполуки підвищують ступінь заповнення системи АТФ–АДФ–АМФ макроергічними зв'язками, активують прямі реакції синтезу АТФ, корегують дисбаланс співвідношення макроергічних фосфатів та інтенсивність фосфорилування аденілонуклеотидної системи в цілому, що вказує на наявність у досліджуваних речовин енерготропного ефекту за умов ішемії. Порівняльний аналіз активності мексидолу та сполук С-3 і С-4 виявив більш ефективну корекцію рівнів АТФ, АДФ та АМФ у групах похідних ксантину, що свідчить про їх виражену енерготропну дію.

**ВИСНОВКИ.** На моделі ішемічного інсульту (шляхом двобічного перев'язування загальних сонних артерій) доведено наявність у похідних ксантину С-3 та С-4 вираженої енерготропної дії, що за силою перевищує дію референс-препарату мексидолу, це свідчить про значну церебропротекторну активність досліджуваних препаратів та є експериментальним підґрунтям для подальшого пошуку нейропротекторів з енерготропним ефектом у ряді похідних ксантину.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вивчення антиоксидантної активності та церебропротективної дії похідного 3-метилксантину – сполуки С-4 – в умовах двосторонньої перев'язки загальних сонних артерій (ішемічний інсульт) / І. Ф. Беленічев, Д. М. Юрченко, К. В. Александрова [та ін.] // Запороз. мед. журн. – 2012. – № 5 (74). – С. 8–11.
2. Влияние тиотриазолина, глицина, магния и их комбинации на ответ генома и показатели антиоксидантной системы в коре головного мозга крыс с церебральной ишемией / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленічев, Е. Л. Левицкий [и др.] // Совр. пробл. токсикол. – 2007. – № 3. – С. 61–65.
3. Исследование мембранопротекторных свойств и влияния на энергетический обмен нейроннов нового производного ксантина С-3 в условиях развития глобальной ишемии головного мозга /

- Е. В. Александрова, Д. Н. Юрченко, Н. И. Романенко [и др.] // Укр. біофармац. журн. – 2013. – № 4 (27). – С. 54–58.
4. Мецлер Д. Биохимия : в 3 т. / Д. Мецлер. – М. : Мир, 1980. – Т. 2 : Химические реакции в живой клетке. – 606 с.
5. Поварова О. В. Влияние фенол-*t*-бутилнитрона, мексидола и нооглютилы на зону поражения мозга и память крыс после окклюзии средней мозговой артерии / О. В. Поварова, Т. Л. Гаритова, Е. И. Каленикова // Эксперим. и клин. фармакол. – 2004. – **67**, № 1. – С. 3–6.
6. Скворцова В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В. И. Скворцова // Инсульт. – 2003. – № 9. – С. 20–22.

7. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. М. И. Прохоровой. – Л. : Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.

8. Allen C. L. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischemic stroke / C. L. Allen, U. Bayraktutan // Int. J. Stroke. – 2009. – № 4. – P. 461–470.

9. Buttini M. Induction of interleukin-1 $\beta$  mRNA after focal cerebral ischaemia in the rat / M. Buttini, A. Sauter, H. W. Boddeke // Mol. Brain Res. – 1994. – № 23. – P. 126–134.

10. Functional role of interleukin 1 beta (IL-1 beta) in IL-1 beta-converting enzyme-mediated apoptosis / R. M. Friedlander, V. Gardliardini, R. J. Rotello, H. Yuan // J. Exp. Med. – 1996. – № 184. – P. 717–724.

11. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke / T. M. Woodruff, J. Thundyil, S. C. Tang [et al.] // Mol. Neurodegener. – 2011. – № 6. – P. 11–29.

12. World Health Organization World Health Report 2010, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

**Е. В. Александрова, И. Ф. Беленичев, С. В. Левич, Д. Н. Юрченко,  
А. С. Шкода, С. Г. Носач**  
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

## **ПОИСК НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ С ЭНЕРГОТРОПНЫМИ СВОЙСТВАМИ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА**

### **Резюме**

*В статье приведены результаты исследования энерготропного действия потенциальных нейропротекторных соединений – производных ксантина С-3 и С-4 в сравнении с референс-препаратом мексидолом на модели ишемического инсульта, которую воспроизводили путем двусторонней перевязки общих сонных артерий.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** производные ксантина, ишемический инсульт, энерготропное действие.

**K. V. Aleksandrova, I. F. Bielenichev, S. V. Levich, D. M. Yurchenko,  
O. S. Shkoda, S. H. Nosach**  
ZAPORIZHZHYA STATE MEDICAL UNIVERSITY

## **SEARCH OF NEUROPROTECTORS WITH ENERGETROPIC PROPERTIES AMONG DERIVATIVES OF XANTHINE**

### **Summary**

*The results of research of energotropic action of potential neuroprotectors – derivatives of xanthine C-3 and C-4, in comparison with reference-drug mexidol on the model of ischemic stroke, that was produced by bilateral ligation of common carotid arteries are described in this article.*

**KEY WORDS:** xanthine derivatives, ischemic stroke, energotropic action.

Отримано 29.07.14

**Адреса для листування:** К. В. Александрова, Запорізький державний медичний університет, просп. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69035, Україна.



**Тези матеріалів  
Всеукраїнської науково-практичної конференції  
“АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ І КЛІНІЧНОЇ  
БІОХІМІЇ ТА ФАРМАКОЛОГІЇ”**

9–10 жовтня 2014 року  
м. Тернопіль

**МЕХАНІЗМИ ДІЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК  
ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ.  
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

**О. О. Нагорна, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, І. Ф. Беленічев**  
*НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ*

**ВПЛИВ ІРБЕСАРТАНУ НА ФРАКЦІЇ ГІДРОКСИПРОЛІНУ В СИРОВАТЦІ  
КРОВІ ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ  
ТА АКТИВНІСТЬ КОЛАГЕНАЗИ**

Ірбесартан є одним із найбільш активних антигіпертензивних засобів, однак не остаточно встановлено аспекти його фармакодинаміки відносно сполучної тканини.

Метою роботи було дослідити вплив ірбесартану на фракції гідроксипроліну в сироватці крові щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією та активність колагенази.

Експеримент проведено на щурах зі спонтанною генетично зумовленою артеріальною гіпертензією. Ірбесартан вводили внутрішньочеревно в дозі 30 мг/кг протягом 3 місяців. У сироватці крові загальноприйнятими методами визначали фракції гідроксипроліну та активність колагенази.

Встановлено, що при артеріальній гіпертензії активність колагенази зростає більшою мірою, ніж вміст вільної та протеїнозв'язаної

фракції гідроксипроліну, який являє собою біохімічний маркер резорбції колагену. Ірбесартан не змінює активності колагенази в сироватці крові, але показники вільної та протеїнозв'язаної фракції гідроксипроліну залишаються в межах нормальних величин.

Ірбесартан сприяє стабілізації метаболічних процесів сполучної тканини в щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, про що свідчить нормалізація величин вільного та протеїнозв'язаного гідроксипроліну. Разом із тим, активність одного з ключових ферментів у метаболізмі білка колагену – колагенази залишається високою.

Перспективним є включення в схеми лікування щурів зі спонтанною гіпертензією, крім ірбесартану, метаболітотропного препарату з ендотеліо- та органопротекторним впливом.

## ВПЛИВ ГІПЕРФОРИНУ НА РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Причиною великої популярності лікарських рослин або отриманих з них препаратів є стійке переконання в тому, що все натуральне є абсолютно безпечним. Проте, всупереч цій точці зору, такі засоби можуть викликати серйозні побічні реакції, в тому числі ті, які виникають при їх комбінуванні із синтетичними ліками. В останнє десятиліття для усунення проявів депресії легкої та середньої тяжкості в усьому світі використовують препарати із звіробою звичайного (З) (*Hypericum perforatum* L.). Активні сполуки, які містяться у надземній частині З, насамперед гіперфорин, інгібують оборотне захоплення багатьох нейротрансмітерів у структурах головного мозку, в тому числі серотоніну, норадреналіну, дофаміну, глутамату, гамма-аміномасляної кислоти. Ряд наукових систематичних оглядів повідомляє, що З є рівно ефективним із синтетичними антидепресантами, навіть у випадку, коли депресія супроводжує психічні захворювання.

Звіробій, коли його використовують для монотерапії, має цілком прийнятний профіль безпеки. Разом із тим, є повідомлення про небезпечні для життя реакції при його взаємодії з іншими ліками, особливо з тими, які є субстратом для цитохрому Р450 і/або Р-глікопротеїну. Зокрема, зниження плазмової концентрації циклоспорину, що підтверджено багаточисельними дослідженнями та клінічними випробуваннями; серотоніновий синдром або летаргія, якщо З призначають одночасно з препаратами – інгібіторами захоплення серотоніну; настання небажаної вагітності внаслідок одночасного приймання гормональних протизаплідних засобів та препаратів З; зниження плазмової концентрації антиретровірусних (індинавіру, невірапіну) та протиракових (іринотекану, іматинібу) засобів. За більшість цих наслідків небажаної взаємодії З з іншими препаратами несе відповідальність гіперфорин, який підвищує активність печінкових ферментів, що знешкоджують ліки.

**Р. Б. Косуба, О. О. Перепелиця, В. В. Гордієнко**

*БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЧЕРНІВЦІ*

## ФІТОХІМІЧНА КОРЕКЦІЯ МЕТАЛОТОКСИКОЗУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

За умов глобального забруднення довкілля, зокрема важкими металами (ВМ), актуальним є пошук ефективних, безпечних та доступних лікарських засобів протекції. Привабливість фітофармакологічних препаратів полягає в багатокомпонентності складу чинників у лікарських рослинах, що призводить до м'якої, безпечної політропної дії на організм. Метою роботи стало дослідження антитоксичної і нефропротекторної дій фітокомпозиції "Поліфітол-1" (ПФ-1) за умов кадмієвого і свинцевого металотоксикозу. Експерименти проведено на статевозрілих щурах-самцях, яким упродовж 30 діб вводили кадмію хлорид (0,03 мг/кг), свинцю ацетат (0,3 мг/кг) в поєднанні з ПФ-1. Встановлено, що профілактичне застосування ПФ-1 стримує зниження маси тіла тварин, коригує коефіцієнти маси нирок, серця, печінки, виразніше за умов кадмієвої інтоксикації. Препарат зменшує накопичення

кадмію і свинцю в органах-мішенях (печінка, нирки). ПФ-1 запобігає розвитку патологічних змін у нирках, зменшує пошкодження гепатоцитів, активує ферменти антиоксидантного захисту (каталаза, церулоплазмін). Фітокомпозиція ПФ-1 запобігає нефротоксичній дії досліджуваних ВМ, нормалізує показники іонорегулювальної, екскреторної та кислотнорегулювальної функцій нирок, збільшує швидкість клубочкової фільтрації, стримує ретенційну азотемію, зменшує протеїнурію та втрати організмом натрію. Отже, оскільки ПФ-1 має антитоксичну та нефропротекторну дії, підвищує екскреторну функцію нирок, зменшує накопичення і прискорює виведення кадмію та свинцю, препарат може зайняти належне місце в комплексній терапії у нефрологічній практиці, а також як профілактичний адаптаційний засіб при металотоксикозах.

## **ВПЛИВ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 РАЛЕЙКІНУ НА ПЕРЕБІГ ДИТИЗОНОВОГО ДІАБЕТУ В КРОЛІВ**

У 2012 році в Україні зареєстровано понад 1 млн хворих на цукровий діабет (ЦД), що складає близько 2 % від усього населення країни, з них 10–15 % припадає на ЦД 1 типу. Тому оптимізація терапії цієї хвороби є однією з актуальних медичних та соціальних проблем сучасності.

Враховуючи наявність в оригінального рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) ралейкіну, отриманого у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП, визначеної у попередніх дослідженнях гіпоглікемічної дії, становило інтерес дослідити його вплив на розвиток та перебіг дитизонового діабету в кролів.

Моделю патологію викликали за допомогою одноразового внутрішньовенного введення розчину дитизону в дозі 35 мг/кг маси тіла самцям кролів породи Шиншила. Ралейкін у дозі 7 мг/кг та референс-препарат “Анакінра” в дозі 8 мг/кг – підшкірно, референс-препарат “Метформін” у дозі 30 мг/кг – внутрішньошлунково вводили в лікувальному режимі протягом 30 днів, починаючи з наступної доби після введення дитизону. На 30 добу дослідження відтворювали внутрішньовенний тест толерантності до глюкози (ВТТГ) шляхом внутрішньовенного введення кролям розчину глюкози в дозі 500 мг/кг. Проби крові для аналізу відбирали до та через 5, 10, 30 та 60 хв після глюкозного навантаження.

Гіпоглікемічні властивості препаратів оцінювали за такими показниками, як: базальна глікемія в динаміці на 10, 20 та 30 доби дослідження; на 30 добу дослідження – площа під глікемічною кривою (ПГК), коефіцієнт функції β-клітин (КФБ), динаміка глікемії під час ВТТГ. Інтенсивність початкових реакцій неферментативного глікозилювання визначали за показниками глікозилюваного гемоглобіну (HbA1c) та фруктозаміну в сироватці крові кролів на 30 добу дослідження.

Встановлено, що застосування всіх досліджуваних препаратів протягом місяця сприяло

достовірному зниженню базальної гіперглікемії та показника ПГК. За нормалізувальним впливом на базальну глікемію на 20 та 30 доби дослідження ралейкін (в 1,2 раза) та анакінра (в 1,2 раза на 20 добу та в 1,3 раза – на 30 добу) переважали метформін. Ралейкін та анакінра також достовірно знижували ПГК в 1,3 та 1,4 раза відповідно порівняно з аналогічним показником групи контрольної патології. Метформін проявив лише тенденцію до зменшення ПГК. Тридцятидобове введення всіх досліджуваних препаратів сприяло також вірогідному зниженню глюкозної толерантності, що було доведено за умов ВТТГ. Під впливом ралейкіну та анакінра через 60 хв глікемія достовірно не відрізнялась від базальної у відповідній групі, на тлі метформіну була в 1,3 раза вищою, ніж базальна. Підтвердженням зменшення інсулінової недостатності у тварин з модельним діабетом, які одержували досліджувані препарати, були також достовірне підвищення КФБ (у 3,2 раза під впливом ралейкіну, в 3,4 раза під впливом анакінра, в 2,2 раза на тлі метформіну) і зменшення ПГК (у 2 рази на тлі ралейкіну й анакінра та в 1,5 раза під дією метформіну). На тлі ралейкіну та анакінра вміст HbA1c достовірно не відрізнявся від показника групи інтактного контролю. Введення обох антагоністів рецепторів ІЛ-1 та метформіну сприяло достовірному зниженню концентрації фруктозаміну (в 1,6 раза на тлі ралейкіну, в 2 рази на тлі анакінра, в 1,8 раза під впливом метформіну), що також підтверджує позитивний вплив даних препаратів на глюкозний гомеостаз.

Таким чином, на моделі дитизонового діабету в кролів рекомбінантний антагоніст рецепторів ІЛ-1 ралейкін спричиняє виражену гіпоглікемічну дію, за вираженням якої не поступається анакінра та переважає метформін. Результати проведених досліджень свідчать про перспективність подальшого вивчення антидіабетичних властивостей ралейкіну з метою включення даного препарату до комплексної терапії ЦД 1 типу.

## ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТИЛУРАЦИЛОВОЙ МАЗИ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Усиления фармакологической активности лекарственных средств (ЛС) можна достигнуть путем введения в состав существующего средства активного действующего вещества, способного потенцировать действие ЛС.

Цель работы – изучение острой токсичности (ОТ) и алергизирующего действия мази метилурациловой с наночастицами серебра (ММ+НЧС) в эксперименте.

Острую токсичность мази изучали при однократном подкожном (доза 2810 мг/кг) и внутрижелудочном (доза 5000 мг/кг) введении на мышах (М) и крысах (К) обоего пола. В течение 14 дней отмечали сроки гибели животных, их количество, определяли массу животных, коэффициенты массы внутренних органов. Алергизирующее действие изучали на морских свинках и оценивали по степени поражения кожи, толщине кожной складки, температуре в прямой кишке, массе тела,

числу эозинофилов в крови, реакциям специфической агломерации лейкоцитов (РСАЛ) и альтерации нейтрофилов (РАН).

Токсикологическое исследование выявило, что мазь в изучаемых дозах не влияла на общее состояние и поведение подопытных животных, не вызывала их гибели, не снижала динамику массы тела. Коэффициенты внутренних органов М и К не отличались от таковых показателей интактных животных. ММ+НЧС также не проявляла алергизирующего действия, что подтверждалось отсутствием изменений температуры в прямой кишке, положительной динамикой массы тела, отрицательными результатами кожного тестирования, РСАЛ, РАН, отсутствием эозинофилии в крови.

Результаты токсикологической оценки позволяют отнести ММ+НЧС к IV классу токсичности (малотоксичным веществам), а также свидетельствуют об отсутствии у нее сенсibilизирующего действия.

О. А. Покотило

НАЦИОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ

## ФОТОКАТАЛІТИЧНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НАНОЧАСТИНОК ДІОКСИДУ ТИТАНУ (TiO<sub>2</sub>)

Метою дослідження було узагальнити дані літератури, що стосуються антибактеріальних властивостей сполук нанотитану.

Для цього проаналізовано зарубіжну та вітчизняну літературу і відомості Інтернету.

Резистентність до протимікробних препаратів – важлива проблема, яка перешкоджає подальшому прогресу в боротьбі з інфекційними захворюваннями, а також може призвести до їх швидкого поширення в майбутньому. Саме тому актуальним є пошук нових видів протимікробних препаратів із різними механізмами протимікробної дії. Фотокаталітичний агент TiO<sub>2</sub>, який відомий своїми оптичними властивостями, має антимікробну дію, зокрема впливає на бактерії, гриби та віруси. Ці властивості забезпечуються високою фотореактив-

ністю, бактеріальним антагонізмом широкого спектра дії та хімічною стабільністю. Для дослідження антимікробних властивостей було використано локально ізольовані культури *S. aureus*, *P. aeruginosa* та *E. coli*. Життєздатність *P. aeruginosa* була знижена до нуля при концентрації наночастинок TiO<sub>2</sub> 40 мг/30 мл, а *S. aureus* і *E. coli* показали нульову життєздатність при концентрації 60 мг/30 мл.

Наночастинки діоксиду титану (TiO<sub>2</sub>) проявляють досить виражену протимікробну активність відносно таких культур мікроорганізмів, як *S. aureus*, *P. aeruginosa* та *E. coli*.

Існує потреба проведення подальших різнпланових та ґрунтовних досліджень протимікробних властивостей наночастинок TiO<sub>2</sub>.

## ДЕЯКІ РИЗИКИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ

Кожна третя доросла людина в Україні страждає від гіпертонічної хвороби. У 2012 році стартував і триває пілотний проект щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою. Дія даного проекту поширюється на ліки від гіпертонії, які зареєстровані в Україні. Ціни на них не перевищують граничного рівня встановленої оптово-відпускної ціни, тому препарати стали доступними і для незаможних верств населення. За рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства та Української асоціації кардіологів, які базуються на засадах доказової медицини, для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) ефективним є застосування препаратів із чотирьох основних фармакологічних груп (тіазидні й тіазидоподібні діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та антагоністи рецепторів ангіотензину II,  $\beta$ -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів). Численні багаточентрові дослідження довели їх високу ефективність, але, разом із тим, виявили цілий ряд побічних ефектів, які слід брати до уваги при призначенні антигіпертензивних засобів, особливо при їх тривалому застосуванні.

Встановлено, що тіазидні діуретики, особливо у людей похилого віку, запобігають ураженню органів-мішеней при АГ. При тривалому застосуванні діуретиків можуть спостерігатися гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, гіперурикемія, гіперглікемія, підвищення вмісту атерогенних ЛПНЩ. Для зменшення ймовірності розвитку таких побічних реакцій діуретики рекомендують призначати у невеликих дозах.

При застосуванні групи препаратів, які впливають на активність ангіотензину, зменшується вірогідність розвитку серцевої недостатності, покращується нирковий кровотік, підвищується продукція кінінів у стінках судин. Накопичення брадикініну при дії препарату, з одного боку, запускає ряд ендотелієзалежних захисних ефектів, а саме утворення оксиду азоту і простагліцину, з іншого – сприяє розвитку сухого кашлю, що часто є причиною відміни препарату.

У хворих на АГ  $\beta$ -адреноблокатори попереджують розвиток інфаркту міокарда, серцевої недостатності, знижують смертність. Слід вказати, що серед блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів тільки карведилол і небіволлол не підвищують резистентності тканин до інсуліну, що дозволяє їх застосування у пацієнтів з толерантністю до глюкози.

Антигіпертензивний ефект антагоністів іонів кальцію зумовлений блокадою повільних кальцієвих каналів L-типу, які регулюють тонус судин. При застосуванні препаратів цієї групи нерідко спостерігають головний біль, набряки на гомілкях, почервоніння обличчя, тахікардію.

Таким чином, для успішної реалізації проекту, основною метою якого є зменшення смертності громадян України від серцево-судинних захворювань, практичним лікарям при проведенні фармакотерапії слід не тільки брати до уваги терапевтичний ефект, а й враховувати ті можливі побічні реакції, які притаманні лікарським засобам.

## ДІЯ СЕЛЕНАЗИ НА ПОКАЗНИКИ ЦИТОЛІЗУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

У попередніх дослідженнях встановлено органопротекторну активність селенази на моделі дихлоретанового гепатиту за показниками антиоксидантної системи, окиснювальної модифікації білка, аденілових нуклеотидів.

Метою роботи було дослідити дію селенази на показники цитолізу в сироватці крові щурів при токсичному гепатиті.

Органопротекторну активність селенази в дозі 50 мкг/кг досліджували на експериментальній моделі дихлоретанового гепатиту при курсовому введенні внутрішньошлунково протягом 20 днів після відтворення патології. В сироватці крові визначали показники цитолізу (активність аланін- і аспартатамінотрансфераз та лужної фосфатази).

Встановлено, що при дихлоретановому гепатиті в сироватці крові щурів зростає активність показників цитолізу, що вказує на

порушення метаболізму в життєво важливих органах тварин. Селеназа нормалізує вищезазначені показники, що узгоджується з попередніми дослідженнями і свідчить на користь органопротекторної активності селенази.

Зроблено висновок, що за умов дихлоретанового гепатиту в сироватці крові щурів зростає активність аланін- і аспартатамінотрансфераз та лужної фосфатази. Селеназа при курсовому введенні шурам внутрішньошлунково в дозі 50 мкг/кг протягом 20 днів нормалізує показники цитолізу, що, у свою чергу, нормалізує показники енергетичного обміну та прооксидантно-антиоксидантної системи в органах тварин.

Отримані результати можна вважати теоретичним обґрунтуванням доцільності застосування селенази в клінічній практиці при лікуванні інтоксикаційних гепатитів.

**Л. А. Бойко, Л. С. Фіра, І. І. Герасимець**

*ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО*

## ЗАСТОСУВАННЯ МЕКСИДОЛУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ БІОЕНЕРГЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЗА УМОВ ОДНОЧАСНОГО УРАЖЕННЯ ЩУРІВ КАРБОФОСОМ І ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

Екологічна ситуація, яка склалася останнім часом, призводить до збільшення навантаження на організм людини різних токсикантів, що різноманітними шляхами потрапляють у довкілля. Одними з найбільш токсичних речовин, з якими доводиться стикатись людині, є фосфорорганічні речовини та гепатотропні отрути.

Метою роботи було вивчити активність ферментів тканинного дихання у щурів після ураження їх карбофосом і тетрахлорметаном та ефективність застосування за даних умов антиоксиданта й антигіпоксанта мексидолу.

Карбофос вводили протягом 30 днів щоденно внутрішньошлунково з розрахунку 20 мг/кг маси тіла тварини, тетрахлорметан – внутрішньочеревно дворазово через добу в дозі 1,0 мл/кг маси тварини. Мексидол тварини отримували щоденно внутрішньочеревно з розрахунку 16 мг/кг маси тіла.

Протягом експерименту відмічено пригнічення активності сукцинатдегідрогенази, яка до кінця дослідження знизилась на 52 % у сироватці крові, на 54 % у печінці та на 40 % в міокарді уражених щурів. Після введення мексидолу спостерігали зростання активності ензиму в сироватці крові на 12 %, у печінці – на 27 % та в міокарді – на 10 % відносно уражених тварин. Аналогічні зміни спостерігали при визначенні активності цитохромоксидази у сироватці крові, печінці та міокарді щурів після ураження. Введення в уражений організм мексидолу призводило до зростання активності цитохромоксидази в 1,3 раза у сироватці крові, в 1,5 раза у печінці та в 1,3 раза в міокарді тварин відносно ураженого контролю.

Отримані результати дають можливість рекомендувати подальші дослідження з вивчення ефективності застосування мексидолу за умов токсичних уражень організму токсикантами хімічного походження.

## ВПЛИВ ВІНБОРОНУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ НА СТУПІНЬ ДЕСТРУКТИВНИХ УШКОДЖЕНЬ У МІОКАРДІ ПРИ ГОСТРІЙ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДОКСОРУБІЦИНОВІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ ЗА ДАНИМИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ

Доксорубіцин – антибіотик із групи антрациклінів, який широко застосовують в онкологічній практиці. Цей лікарський засіб викликає багато побічних реакцій. Найбільш важливою вважають ураження серцевого м'язу, яке призводить до формування доксорубіцинової кардіоміопатії та потребує своєчасного попередження розвитку цього стану або його корекції.

У попередніх дослідженнях ми встановили, що вінборон (Вб) як препарат із мультифункціональними фармакологічними ефектами за умов експериментальної гострої доксорубіцинової кардіоміопатії (ГДКМП) викликає виражену кардіопротекторну дію за даними ЕКГ, показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки та біохімічними показниками, які свідчили про спроможність Вб відновлювати порушення енергетично-вуглеводного обміну в тканинах міокарда, що і стало підставою для проведення даного дослідження.

Метою роботи було охарактеризувати вплив Вб, порівняно з тіотриазоліном (Тіо), на перебіг експериментальної ГДКМП за даними біохімічних показників.

Експерименти проведено на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 155–250 г, поділених на 4 групи: 1-ша – інтактні (n=10); 2-га – щури з експериментальною ГДКМП без лікування, контроль (n=10); 3-тя – щури з ГДКМП, яким вводили Вб у терапевтично-ефективній дозі 5,0 мг/кг внутрішньом'язово (n=10); 4-та – тварини з ГДКМП, яким вводили Тіо в дозі 100,0 мг/кг внутрішньом'язово (n=10). ГДКМП моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення доксорубіцину в дозі 10,0 мг/кг. Препарати вводили у лікувальному режимі протягом 7 діб. Ступінь деструктивних ушкоджень міокарда оцінювали за активністю у сироватці крові лактатдегідрогенази (ЛДГ),

креатинфосфокінази (КФК) та аспартатаміно-трансферази (АсАТ).

На тлі дії Вб, так само, як і Тіо, у щурів із ГДКМП спостерігали вірогідне зниження активності ЛДГ у крові тварин (на 21,6 та 19,8 % відповідно) відносно контрольної групи (зростання активності на 52,5 %). При цьому на тлі лікування ГДКМП Вб, так само, як і Тіо, відзначали вірогідне зменшення активності АсАТ (на 25,9 та 23,7 % відповідно) відносно контролю (підвищення активності на 46,5 %). Водночас на тлі дії Вб, так само, як і Тіо, спостерігали вірогідне зниження активності КФК у сироватці крові щурів із ГДКМП (на 94,6 та 96,5 % відповідно) відносно контрольних тварин (зростання активності на 65,1%).

Зниження активності ЛДГ у крові тварин при лікуванні Вб, так само, як і Тіо, корелює зі спроможністю досліджуваних препаратів усувати ознаки лактацидозу при ГДКМП. Зменшення активності АсАТ (маркерного ферменту цитолізу) у крові щурів із ГДКМП при лікуванні Вб, так само, як і Тіо, свідчить про зниження активності процесів цитолізу, що може бути також ознакою їх цитопротекторного ефекту. Водночас на тлі Вб, так само, як і Тіо, знижується активність КФК у крові тварин із ГДКМП, що може сприяти накопиченню в ушкодженому міокарді креатинфосфату, який необхідний для підтримання скорочувальної здатності серцевого м'язу. Доведено, що при лікувальному курсовому режимі введення Вб, так само, як і Тіо, в щурів з експериментальною ГДКМП мають місце зміни біохімічних показників крові, які свідчать про спроможність обох препаратів зменшувати ступінь деструктивних процесів у міокарді при даному патологічному стані. За величиною лікувального ефекту Вб практично зіставляється з Тіо.

## **ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ СТОКРОТОК БАГАТОРІЧНИХ**

Метою визначення гострої токсичності екстракту стокроток є одержання інформації щодо його безпечності/небезпечності (тест-зразок – ТЗ) для здоров'я за умов короткотривалого приймання високих доз. Проведення досліджень дозволить отримати необхідну інформацію для встановлення рівня токсичності ТЗ, визначення співвідношення між дозою та негативними ефектами ТЗ, визначення видової і статевої чутливості лабораторних тварин до дії досліджуваного ТЗ.

Відповідно до методичних рекомендацій, дослідження гострої токсичності ТЗ (на статево-зрілих щурах-самцях та самках віком 3–4 місяці) проводили при внутрішньошлунковому шляху введення, що рекомендують для клінічної практики. Під час вивчення параметрів гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні ТЗ застосовували в дозі 5000 мг/кг, яка відповідає вищій дозі VI класу токсичності згідно з класифікацією речовин за токсичністю, що рекомендована ДФЦ МОЗ України. Тест-зразок при внутрішньошлунковому введенні використовували у вигляді суспензії. Перед введенням ТЗ щури голодували протягом 12 год. Доступ тварин до води був вільним, до їжі їх допускали лише через 6 год після введення ТЗ. Для виявлення можливих токсичних ефектів ТЗ проводили порівняння з показниками групи інтактних тварин, які перебували в аналогічних умовах спостереження (інтактний контроль). Усі експериментальні групи склалися з 6 щурів. Термін спостереження за тваринами складав 14 днів після введення ТЗ. Згідно з методичними рекомендаціями, протягом усього періоду експерименту проводили щоденні спостереження за загальним фізіологічним станом, станом шерсті, слизових оболонок, споживанням корму та води, поведінкою тварин, їх виживанням і розвитком можливої симптоматики токсичного впливу тест-зразка. Досліджували динаміку маси тіла на 3, 7 та 14 доби експерименту. Після закінчення терміну

спостереження щурів знеживлювали методом перерізання сонної артерії. Проводили розтин та макроскопічний огляд внутрішніх органів тварин.

Результати досліджень показали, що після внутрішньошлункового введення ТЗ у максимальній дозі (5000 мг/кг) ознак інтоксикації у тварин не виявляли: щури були охайними, активними, мали звичайний апетит, реагували на звукові й світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігали. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена.

Згідно з методикою вивчення гострої токсичності для оцінки токсичного впливу таблеток на організм тварин, проводили дослідження приросту маси тіла тварин. Визначення маси тіла піддослідних щурів показало, що застосування ТЗ у максимальній дозі не впливало на приріст маси тіла, що свідчить про відсутність токсичних властивостей у ТЗ, які б могли різко вплинути на загальнотрофічні процеси організму ссавців, як самців, так і самок.

Після закінчення терміну спостереження (14 днів) тварин знеживлювали і проводили розтин та макроскопічний огляд внутрішніх органів. При дослідженні шкірного покриву, слизових оболонок природних отворів жодних ознак інтоксикації та проявів патологічних процесів не було виявлено. За розміром, кольором, консистенцією, а також розташуванням внутрішні органи піддослідних щурів не відрізнялися від органів інтактних тварин та не виходили за межі фізіологічної норми.

Таким чином, відсутність летальних токсичних ефектів екстракту стокроток дозволяє класифікувати його, відповідно до класифікації К. К. Сидорова, що рекомендована ДФЦ МОЗ України, як “відносно нешкідливий” засіб при внутрішньошлунковому застосуванні,  $LD_{50} > 5000$  мг/кг.



## ЗАСТОСУВАННЯ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ ПОСИЛЕННЯ ПРОТИГІПОКСИЧНОГО ЕФЕКТУ АНТИГІПОКСАНТІВ

Гіпоксія являє собою універсальний патологічний процес, який становить основу багатьох гострих і хронічних захворювань, супроводжує розвиток найрізноманітнішої патології (И. В. Коваль и др., 2008). При цьому універсального засобу з протигіпоксичною дією на сьогодні не існує. Тому актуальними є пошук нових антигіпоксантів та розробка шляхів підсилення ефективності вже відомих і широко вживаних. Нашу увагу привернула бурштинова кислота, яка є природним метаболітом організму і бере активну участь у процесі тканинного дихання.

Метою роботи було охарактеризувати вплив бурштинової кислоти на величину протигіпоксичного ефекту тіотриазоліну і кверцетину.

Дослідження проведено на 42 нелінійних щурах обох статей масою 160–180 г, поділених на 6 груп по 7 особин у кожній: 1-ша (контроль) – щури, які отримували еквівалентну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду; 2-га – щури, яким вводили бурштинову кислоту в дозі 28,0 мг/кг; 3-тя – щури, які отримували тіотриазолін у дозі 100,0 мг/кг; 4-та – щури, яким вводили одночасно бурштинову кислоту (28,0 мг/кг) та тіотриазолін (100,0 мг/кг); 5-та – щури, яким вводили кверцетин (корвітин) у дозі 5,0 мг/кг; 6-та – щури, яким вводили одночасно бурштинову кислоту (28,0 мг/кг) та кверцетин (5,0 мг/кг). Досліджувані речовини та їх комбінації вводили одноразово внутрішньочеревно за 60 хв до моделювання патологічного стану, в якості якого використовували модель гострої гіпоксії замкнутого простору (В. Д. Лук'яничук та ін., 2002). Величину протигіпоксичного ефекту оцінювали за динамікою (у %) показника тривалості життя тварин (у хв) до появи другого агонального вдиху відносно контролю.

В ході спостереження встановлено, що тривалість життя щурів контрольної групи за умов змодельованої гіпоксії становила в середньому  $(27,2 \pm 1,0)$  хв. При цьому протягом перших 3–5 хв тварини контрольної групи не проявляли ознак гіпоксії. На 4–7 хв у них відмічали активний грумінг, що може бути ознакою стресу. Прояви гіпоксії реєстрували, починаючи з 8–10 хв, у вигляді прискореного дихання. Пізніше з'явилися ознаки збудження, яке на 15–20 хв експерименту змінилося загальним пригніченням та боковим положенням тіла тварин.

Введення в організм досліджуваних засобів сприяло вірогідному подовженню тривалості життя щурів у заданих умовах експерименту порівняно з тваринами контрольної групи: на тлі бурштинової кислоти – на 45,9 %, тіотриазоліну – на 48,5 %, кверцетину – на 49,3 %. На тлі поєднання бурштинової кислоти з тіотриазоліном тривалість життя тварин відносно контролю зросла на 68,4 %, бурштинової кислоти і кверцетину – на 76,5 %. При цьому поява ознак гіпоксії на фоні введення досліджуваних речовин відстрочувалась у часі: пізніше виникали часте дихання та збудження.

Також слід відмітити, що на тлі поєднання бурштинової кислоти з тіотриазоліном, як і поєднання бурштинової кислоти з кверцетином, тривалість життя щурів вірогідно перевершувала таку при окремому застосуванні вказаних засобів.

Таким чином, введення бурштинової кислоти (28,0 мг/кг) щурам на тлі гіпоксії замкнутого простору сприяє вірогідному посиленню протигіпоксичного ефекту тіотриазоліну (100,0 мг/кг) і кверцетину (5,0 мг/кг).

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИФУЗНОГО ІШЕМІЧНО-НЕКРОТИЧНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ

У статистичних звітах ВООЗ патологія серцево-судинної системи займає перше місце за показниками захворюваності, смертності та інвалідизації. Більшість із цих захворювань характеризується хронічним перебігом і ускладнюється кардіосклеротичним процесом. Тому нашим завданням було експериментальне вивчення способів патогенетичної корекції дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу (ДІНКС) та деяких ланок його патогенезу. Дослідження провели на нелінійних щурах-самцях масою 180–200 г. Для корекції ДІНКС використали чотири способи: введення триметазидину в дозі 5 мг/кг внутрішньоперитонеально 1 раз на добу, каптоприлу в дозі 1 мг/кг per os щоденно впродовж усього періоду корекції (3 міс.), суспензії природної глини, яка була взята з надр землі глибиною 300 м і містила наночастинки кремнію, а також введення штучно отриманої суміші кристалічних мікро- і наносфер кремнію в дозі 0,01 мг/кг маси per os щоденно протягом 30 днів з по-

чатку моделювання ДІНКС. Результати експерименту показали, що через 30 днів із моменту моделювання кардіосклерозу у тварин, які не отримували препаратів для корекції, розвинулися ознаки серцевої недостатності, 30 % щурів даної групи загинуло, а при корекції препаратами різного патогенетичного спрямування спостерігали виживання більшої кількості піддослідних тварин. Також у коригованих групах щурів було помічено значний вплив на ступінь вираження проявів серцевої недостатності. Це дозволяє стверджувати, що, незважаючи на різні точки прикладання препаратів, обраних для корекції, всі вони мали позитивний вплив на міокард і значною мірою мінімізували розвиток фібротичних змін у серці тварин.

Дане експериментальне дослідження відкриває нові механізми патогенетичного впливу деяких фармакологічних середників при серцевій патології, що сприяє покращенню надання медичної допомоги хворим кардіологічного профілю.

## ЕФЕКТИ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ ЗАСОБІВ ВІДНОСНО ПРОЦЕСІВ НАВЧАННЯ ТА ЗБЕРЕЖЕННЯ НАБУТОЇ НАВИЧКИ У ЩУРІВ З АЛОКСАНОВОЮ ГІПЕРГЛІКЕМІЄЮ

Контроль рівнів гіперглікемії та глікозилюваного гемоглобіну є обов'язковим заходом попередження і лікування когнітивних порушень, а саме пам'яті та уваги, які спостерігають у близько 78 % хворих на діабет. Причому некоректна цукрознижувальна терапія є ключовим фактором, що сприяє їх розвитку. Водночас достеменно невідомо, яким чином гіпоглікемічна терапія може впливати на розвиток та перебіг цих порушень при діабеті.

Метою наших досліджень було вивчення дозозалежного впливу метформіну та піоглітазону на мнестичні функції за умов скопламініндукованої амнезії у щурів з алоксановим діабетом.

Експерименти проведено на білих щурах-самцях лінії Вістар з алоксановим діабетом і рівнем глюкози, більшим 11 ммоль/л. Метформін у дозах 250; 500 та 750 мг/кг, а також піоглітазон у дозах 5; 10 та 15 мг/кг вводили внутрішньошлунково протягом 20 діб, починаючи з 11 дня дослідження. Вплив засобів на процеси навчання та збереження пам'яті здійснювали за допомогою умовної реакції пасивного уникнення. Амнезію навички ініціювали шляхом внутрішньочеревного введення скопламіну гідроброміду.

Визначено, що дослідні засоби у всіх використаних дозових діапазонах за своїми значеннями різною мірою переважали показники активного контролю. Однак статистично значиме зростання у 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) ЛП на

6 добу дослідження спостерігали лише у групі тварин, яким протягом 5 діб вводили піоглітазон у дозі 5 мг/кг. Водночас виражену тенденцію у вигляді збільшення латентного періоду в 2,78 раза ( $p = 0,05$ ) відмічали і при використанні метформіну в дозі 250 мг/кг. При цьому найвищий рівень антиамнестичної активності спостерігали лише при використанні найменших доз цих засобів.

Тестування тривкості пам'ятного сліду на 20 добу введення лікарських засобів показало істотне зниження показників латентного періоду в усіх групах відносно попереднього етапу дослідження. Рівень амнезії умовної навички при застосуванні використаних доз препаратів був наближений до показників тварин з алоксановим діабетом без експериментальної терапії. Відповідно, зафіксовано і суттєве зниження значень антиамнестичної активності.

Отже, метформін (250, 500, 750 мг/кг) та піоглітазон (5, 10, 15 мг/кг) при повторному, протягом 20 днів, внутрішньошлунковому введенні проявляють певну антиамнестичну активність у разі короткострокового використання (на етапі введення інформації) в низьких дозах, однак не спроможні забезпечити збереження набутої інформації при тривалому введенні.

Отримані результати вказують на недостатній рівень впливу гіпоглікемічної терапії на розвиток мнестичних порушень при цукровому діабеті та доцільність застосування ноотропних засобів.

## ВИВЧЕННЯ МІТОХОНДРІО- ТА МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕЛГАЦИНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ

Елгацин – антиоксидант, що за своїми властивостями не поступається кверцетину, а за деякими видами активності перевищує його.

Метою роботи було визначити мембрано- та мітохондріопротекторні властивості елгацину в щурів з експериментальною артеріальною гіпертензією.

Експерименти проведено на білих щурах лінії НІСАГ (нащадковоіндукованої спонтанно-артеріальної гіпертензії). Елгацин вводили внутрішньочеревно в умовно-терапевтичній дозі протягом трьох місяців. У цитоплазмі й мітохондріях міокардіоцитів визначали показники енергетичного обміну – вміст аденілових нуклеотидів, малату, пірувату, лактату, прооксидантно-антиоксидантного обміну (вміст показників окиснювальної модифікації білків, перекисного окиснення ліпідів – МДН, ДК, антиоксидантного захисту – супер-

оксиддисмутази, каталази), а також осмотичну резистентність еритроцитів.

У мітохондріях і цитоплазмі щурів лінії НІСАГ знижуються вміст аденілових нуклеотидів, малату, пірувату, активність показників антиоксидантного захисту, зростають показники окиснювальної модифікації білків, перекисного окиснення ліпідів пірувату, зменшується осмотична резистентність еритроцитів. Елгацин відновлює вищезазначені біохімічні показники, при цьому його вплив більш визначений у мітохондріях.

Елгацин відновлює показники енергетичного прооксидантно-антиоксидантного захисту, більше в мітохондріях, ніж у цитоплазмі, та осмотичну резистентність еритроцитів, що підтверджує мембрано- і мітохондріопротекторну активність елгацину.

Т. В. Звягинцева, І. В. Гринь, А. Н. Мороз, С. І. Миронченко  
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАЗЕЙ ТИОТРИАЗОЛИНА И МЕТИЛУРАЦИЛА С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА ПРИ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Высокая частота возникновения термических ожогов (ТО), сложность и длительность их лечения обуславливают поиск новых ранозаживляющих лекарственных средств для местного лечения.

Цель работы – изучение влияния мазей метилурацила (ММ) и тиотриазолина (МТ), содержащих наночастицы серебра (НЧС), на течение заживления раны при ТО кожи у крыс.

Исследования проводили на крысах линии WAG, разделенных на 5 групп: ТО без лечения, контроль (1), ТО+мази: препараты сравнения ММ (2) и МТ (3), основные группы ММ+НЧС (4) и МТ+НЧС (5). Мази наносили сразу после термического воздействия и в течение 28 суток. Визуально оценивали внешний вид ран, наличие и характер отделяемого, вид струпа. На 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки определяли площадь (S) ожоговой поверхности методом планиметрии. На фоне лечения ожоговой раны

у крыс мазями воспалительный процесс вокруг раны и характерные гнойно-серозные выделения были значительно меньше (ММ, ММ+НЧС, МТ) или отсутствовали (МТ+НЧС) по сравнению с животными без лечения. Также у всех леченных животных отмечали улучшение течения репаративного процесса в сравнении с группой контроля: S раны была снижена при применении ММ только с 21-х суток, МТ, мазей с НЧС – во все сроки наблюдения. На 14–21 сутки были зафиксированы преимущества ММ+НЧС по сравнению с ММ. Применение МТ+НЧС оказалось наиболее эффективным: на 7-е, 21-е и 28-е (процесс ремоделирования рубца) сутки наблюдали уменьшение S раны по сравнению с МТ.

Таким образом, включение НЧС в субстанции метилурацила и тиотриазолина усиливает их ранозаживляющее действие при термическом ожоге у крыс.

## **ВПЛИВ АМІНОГУАНІДИНУ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ УРАЖЕННЯ МАТКИ, ПЛАЦЕНТИ ТА ЛЕГЕНЬ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ГЕСТАЦІЙНОМУ АНТИФОСФОЛІПІДНОМУ СИНДРОМІ**

При акушерському антифосфоліпідному синдромі (АФС), який моделювали шляхом імунізації мишей лінії Balb/c кардіоліпіновим антигеном, встановлено патогенетичні ланки ураження матки, плаценти та легень новонароджених: порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в перелічених органах, зменшення вмісту стабільного метаболіту оксиду азоту в матці та плаценті, на морфологічному рівні – формування тромбів у судинах плаценти, периваскулярні набряки, крововиливи та вогнищевий лейкоцитоз, підвищена макрофагальна активність. У плодів на 18 добу гестації самок з АФС спостерігають порушення розвитку паренхіми легень та гострі порушення кровопостачання, у новонароджених тварин цієї групи – ознаки емфіземи легень та дистелектазів, що поєднується зі змінами поверхневої активності екстрактів легень і є підґрунтям для розвитку недостатності дихальної функції новонароджених.

Блокатор індуцибельної NO-синтази аміногуанідин у вагітних мишей лінії Balb/c при АФС сприяє прогресуванню ураження матки, плаценти та легень новонароджених, що проявляється подальшою дискоординацією показників системи прооксиданти/антиоксиданти в цих органах на тлі зменшення вмісту NO<sub>2</sub><sup>-</sup> у матці та плаценті, наростанню структурних ознак їх ураження зі збільшенням морфологічних симптомів порушень матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу. На тлі застосування аміногуанідину також прогресують структурні ознаки ураження легень потомства від самок з АФС, що проявляється погіршенням розвитку паренхіми легень у плодів мишей, у новонароджених тварин – помітнішим формуванням емфіземи, дистелектазів та дистрофічних змін у паренхімі легень, погіршенням їх кровопостачання.

**Р. Б. Косу́ба, А. Є. Петрюк, К. М. Климович**  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЧЕРНІВЦІ

## **ПРО ЩО СВДЧИТЬ ФАРМАКОНАГЛЯД НА БУКОВИНІ**

Фармаконагляд (ФН) – вид діяльності, пов'язаний із збором, науковою оцінкою та аналізом інформації про побічні реакції (ПР) або відсутність ефекту (ВЕ) лікарських засобів (ЛЗ) з метою прийняття відповідних регуляторних рішень. Нормативною базою здійснення ФН є наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 зі змінами (наказ № 1005 від 29.12.2011 р.).

Проведений аналіз карт-повідомлень (КП ф. 137/о), що надійшли від лікарів ЗОЗ у Чернівецькій області, засвідчив, що в 2013 р. зареєстровано 293 повідомлення про ПР/ВЕ ЛЗ. Найчастіше виникали ПР при застосуванні антимікробних ЛЗ системної дії (39 %), кардіоваскулярних (19 %), вітамінних препаратів (5 %), НПЗЗ, місцевих анестетиків (4 %). Найбільш частими були алергічні реакції – 27 %, диспептичні явища – 16 %, гіпертермія – 8 %. Мав місце смертельний випадок (анафілактичний шок, біцилін-5). У 7 випадках зареєстровано ВЕ 6 ЛЗ. Як і в попередні роки, ПР частіше

спостерігали у жінок (60 %), а також при застосуванні ЛЗ вітчизняних виробників (57 %). Побічні реакції зазвичай були несерйозними, очікуваними, лише в 1 % – непередбачуваними. Отже, аналізуючи результати ФН у Чернівецькій області, в цілому слід зазначити, що кількість повідомлень про ПР ЛЗ збільшилася порівняно з попередніми роками, лікарі усвідомлюють важливість проблеми нагляду за безпекою ліків, однак, зважаючи на останні рекомендації ВООЗ, систему ФН вважають дієвою лише тоді, коли надходить 500 КП/1 млн населення/рік, робота з упровадження системи ФН у регіоні потребує покращення. Слід посилити виконавчу дисципліну та вмотивованість медичних працівників щодо виконання наказів МОЗ, потребує розширення коло репортерів, ЗОЗ, які беруть участь у ФН, потрібна реакція з боку керівної ланки системи охорони здоров'я (акредитація ЗОЗ, атестація спеціалістів тощо).

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА АНТИКОНВУЛЬСИВНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ ТА ЙОГО КОНДЕНСОВАНИХ АНАЛОГІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Епілепсія – одне з найпоширеніших захворювань нервової системи, що являє собою значну медико-соціальну проблему. Сьогодні вважають доцільним поєднувати протиепілептичні засоби з препаратами, які спроможні нормалізувати метаболічні процеси в ЦНС, зокрема з церебропротекторами. В попередніх дослідженнях було доведено, що деякі похідні хіназоліну володіють церебропротекторною властивістю. Становило інтерес дослідити наявність у даних сполук протисудомної дії.

Метою дослідження було виявити та охарактеризувати ступінь антиконвульсивного ефекту сполук DSK-38 (похідне натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]триазин[2,3-с]хіназолін-6-іл бутанової кислоти), KB-28 (натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат) та MT-279 (похідне 6-заміщених 3R-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів) на моделі коразолових судом у щурів.

Досліди проведено на 50 білих щурах-самцях масою 150–170 г. Судомний стан у тварин моделювали шляхом одноразового підшкірного введення коразолу (80 мг/кг). Щурам експериментальних груп вводили сполуки DSK-38, KB-28 та MT-279 в умовно-терапевтичній дозі 10 мг/кг внутрішньочеревно за 30 хв до тестування протисудомної активності. Як референс-препарат використовували карбамазепін (50 мг/кг), який вводили внутрішньошлунково за 60 хв до моделювання судом. Про вираження протисудомної дії досліджуваних речовин судили за динамікою латентного періоду та тривалістю судом.

Проведене дослідження показало, що судомний синдром, який розвивався у щурів контрольної групи, супроводжувався вираженими тоніко-клонічними конвульсіями, була присутня чітка фаза тонічної екстензії. Тривалість латентного періоду становила в середньому 3,7 хв, а тривалість судом – 11,9 хв. Летальність у даній групі склала 100 %. Профілактичне введення щурам карбамазепіну повністю попереджувало загибель тварин та розвиток опістотону, при цьому тривалість латентного періоду судом збільшилась майже в 2 рази, а їх тривалість зменшилась на 63 % відносно контрольного показника. Введення піддослідним тваринам сполуки DSK-38, так само, як і сполуки KB-28, не проявило протисудомного ефекту, що супроводжувалось 100 % загибеллю тварин. При введенні щурам сполуки MT-279 відмічали збільшення тривалості латентного періоду (на 64,8 %) порівняно з контрольними щурами, при цьому в 40 % тварин коразол викликав лише короткотривалі тонічні скорочення передніх кінцівок, у решти щурів спостерігали судомні стрибки, здригання та клонічні судоми тіла. При цьому тривалість судом була на 38,7 % меншою, ніж у контролі. Летальність тварин на тлі сполуки MT-279 не відмічали.

Результати проведеного дослідження вказують на перспективність поглибленого вивчення фармакологічних властивостей сполуки MT-279, оскільки вона поєднує в собі церебропротекторну дію та виражений протисудомний ефект, за величиною якого зіставляється з карбамазепіном.

## РОЗВИТОК ДЕПРИМУЮЧИХ ЕФЕКТІВ РІЗНОМЕТАЛЬНИХ (Mg, Co) БІС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТІВ (СТАНАТІВ)

Постійно ведуться пошук та вивчення фармакологічних властивостей нових біологічно активних речовин (БАР). Одним із підходів до створення нових препаратів є пошук лікарських засобів на основі комплексу металів з біологічно активними лігандами. Відомо, що в ряді випадків комплексоутворення здатне не лише посилити фармакологічну дію, але і зменшити токсичність, звести до мінімуму небажану побічну дію.

В останні роки увагу вчених привертає біологічна активність германію, магнію, олова, кобальту. Як ліганд використовують органічні кислоти – лимонну, винну та ін. Фахівці Одеського національного університету імені І. І. Мечникова під керівництвом проф. І. Й. Сейфулліної синтезували чотири нові комплексні сполуки: германій та магній з лимонною кислотою – гермацит (ГМ); олово і магній з лимонною кислотою – станмацит (СМ); германій та кобальт з лимонною кислотою – геркоцит (ГК); олово та кобальт з лимонною кислотою – станкоцит (СК).

Метою роботи було дослідити вплив різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) на моторну активність щурів у тесті “відкрите поле”.

Досліди було проведено за умов хронічного експерименту на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г.

БАР вводили внутрішньочеревно в дозах 1/80, 1/110 і 1/135 LD<sub>50</sub>. Критеріями нейротропної активності обирали показники горизонтальної та вертикальної рухової активності щурів у тесті “відкрите поле” протягом 2 хв. БАР вводили за 30 хв до початку спостереження. Тваринам контрольної групи вводили 0,9 % фізіологічний розчин у тому ж об’ємі. Отримані результати обробляли статистично.

При введенні ГМ у дозах 1/135 і 1/110 LD<sub>50</sub> (23 та 28 мг/кг) показники горизонтальної рухової активності протягом 6 год спостереження були такими, як у тварин контрольної групи (p>0,05). Введений у дозі 38 мг/кг (1/80 LD<sub>50</sub>) ГМ на 2-й год досліджу суттєво

знижував горизонтальну рухову активність (p<0,05), а максимальний ефект (в 1,5 раза порівняно з контролем, p<0,05) спостерігали через 6 год від початку досліджу. Аналогічні ефекти відзначали і при дослідженні кількості вертикальних стійок та заглядань в дірки в підлозі “відкритого поля”. СМ у дозі 18,0 мг/кг (1/135 LD<sub>50</sub>) не впливав (p>0,05), а в дозі 21,5 мг/кг (1/110 LD<sub>50</sub>) в 1,5 раза (p<0,05) знижував кількість перетнутих щурами квадратів, а також кількість вертикальних стійок і заглядань у дірки (на 46,0 та 67,0 %, p<0,05). ГК у дозі 1,5 мг/кг (1/135 LD<sub>50</sub>) не впливав (p>0,05), а в дозі 1,7 мг/кг (1/110 LD<sub>50</sub>) на 23,0 % зменшував кількість перетнутих квадратів (p<0,05). ГК-індукована гіпокінезія тривала протягом 6 год і супроводжувалася зниженням кількості вертикальних стійок (на 27,0 %) і заглядань у дірки (на 32,0 %, p<0,05). СК у дозі 1,6 мг/кг (1/135 LD<sub>50</sub>) не впливав (p>0,05), а в дозі 1,9 мг/кг (1/110 LD<sub>50</sub>) на 23,5 % зменшував кількість перетнутих квадратів на 2-й год досліджу (p<0,05). Виражене і тривале – протягом усього досліджу – зниження показників горизонтальної рухової активності відзначали після введення СК (2,6 мг/кг – 1/80 LD<sub>50</sub>) – на 23,9 % (на 60-й хв, p<0,05) та 34,7 % (на 6-й год, p<0,05). Показники вертикальної моторної активності також суттєво знижувалися – на 37,0 та 29,0 % (p<0,05).

Різнometальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати) дозозалежним чином пригнічували моторну поведінку тварин у тесті “відкрите поле”.

Станмацит (олово і магній з лимонною кислотою), геркоцит (германій та кобальт з лимонною кислотою) і станкоцит (олово та кобальт з лимонною кислотою) в дозі 1/110 LD<sub>50</sub> і гермацит (германій та магній з лимонною кислотою) в дозі 1/80 LD<sub>50</sub> пригнічували горизонтальну і вертикальну рухову активність щурів у тесті “відкрите поле”, тобто проявляли депримуєчу дію.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні інших нейротропних ефектів вказаних БАР.

## МАСОМЕТРИЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ Й КОРЕКЦІЇ ПРЕПАРАТАМИ КВЕРЦЕТИНУ

Основною причиною смерті хворих на цукровий діабет (ЦД) вважають серцево-судинну патологію, зокрема міокардіопатію. Важливо й те, що ЦД є фактором ризику розвитку таких ускладнень не тільки в осіб похилого віку, але й у людей молодих. Незважаючи на те, що в останні роки отримано важливі наукові дані відносно патогенезу ураження міокарда при ЦД, знайдено нові шляхи його терапії, все ж багато питань залишаються невирішеними.

Мета роботи – встановити вплив препаратів кверцетину на деякі масометричні параметри і толерантність до фізичного навантаження тварин при експериментальному цукровому діабеті 1 та 2 типів.

Використовували водорозчинну й ліпосомальну форми кверцетину – відповідно, препарати “Корвітин” та “Ліпофлавін” (по 10 мг/кг, внутрішньочеревно). Цукровий діабет відтворювали за допомогою стрептозотоцину (STZ, “Sigma”, вводили одноразово внутрішньочеревно): для моделювання ЦД 1 типу – в дозі 50 мг/кг, ЦД 2 типу – в дозі 30 мг/кг маси тіла, в останньому випадку – після 4-тижневого перебування тварин на високожировій дієті.

Встановлено, що у тварин з ЦД 1 типу маса тіла знижувалась на 16 %, маса серця (МС) зростала на 26 %, масовий коефіцієнт серця (МКС) збільшувався на 56 %. Середній час фізичного навантаження (ЧФН) у тесті з плаванням у тварин цієї групи зменшувався на 79 % порівняно з контролем. Корвітин не впливав на масу тіла, МКС та МС, але збільшував

ЧФН на 169 %. У групі корекції ліпофлавоном маса тіла зростала на 14 %, ЧФН збільшувався на 188 % на фоні зниження МКС на 22 % при незмінній МС. При цьому ліпофлавін був ефективнішим за впливом на масу тіла на 8 % та на показник МКС – на 12 %. Під впливом ліпофлавіну нормалізувалися маса тіла та МКС. А показники МС та ЧФН достовірно не відрізнялись у групах, де використовували обидва препарати.

У групі тварин з ЦД 2 типу, порівняно з інтактними, спостерігали такі зміни: маса тіла зростала на 39 %, МС – на 197 %, МКС збільшувався на 108 % на фоні зниження ЧФН на 162 %. При корекції корвітином маса тіла знижувалась на 15 %, МС – на 50 %, МКС зменшувався на 41 %, ЧФН зростав на 129 %. У групі корекції ліпофлавоном маса тіла зменшувалась на 20 %, МС – на 63 %, МКС знижувався на 52 % на фоні зростання ЧФН на 129 %. При порівнянні двох груп корекції ліпофлавін краще знижував МС на 75 %, МКС – на 19 % при однаковій ефективності з корвітином щодо інших показників. Під впливом корвітину нормалізувалися МКС та ЧФН, під впливом ліпофлавіну – МС, МКС та ЧФН.

Таким чином, обидві форми кверцетину позитивно впливають на масометричні показники і витривалість тварин до фізичного навантаження при цукровому діабеті 1 та 2 типів з ожирінням. Водночас більш ефективною виявилась ліпосомальна форма кверцетину – ліпофлавін.



## ВПЛИВ ПІРАЦЕТАМУ ТА РЕЗВЕРАТРОЛУ НА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ІНДУКОВАНОГО ВИСОКОФРУКТОЗНОЮ ДІЄТОЮ

Метаболічний синдром (МС) є комплексом взаємопов'язаних патологічних порушень, що включають абдомінальне ожиріння, інсуліно-резистентність, порушення гормональної регуляції вуглеводного, ліпідного, пуринового обміну, артеріальну гіпертензію, порушення толерантності до глюкози та/або цукровий діабет 2 типу.

Численні клінічні випробування показали, що МС є важливим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань та цукрового діабету, тому фармакотерапія цього патологічного стану є актуальним питанням сучасної медицини.

Метою роботи було дослідити вплив пірацетаму та резвератролу на біохімічні показники при експериментальному фруктозоіндукованому метаболічному синдромі в щурів.

Експериментальну частину роботи виконано на 55 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г віком 9–10 тижнів. Усі дослідження на тваринах проводили відповідно до Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Моделювали МС протягом 6 тижнів, повністю замінивши питну воду на 60 % розчин фруктози. Протягом наступних 2 тижнів щурам продовжували давати розчин фруктози і щоденно 1 раз на добу внутрішньошлунково вводили досліджувані препарати. Щурів було поділено на 4 групи за такою схемою: 1-ша – контрольна група тварин, яким моделювали МС та не вводили жодних препаратів; 2-га – тварини, яким на фоні МС вводили пірацетам

(500 мг/кг); 3-тя – тварини, яким на фоні МС вводили резвератрол (20 мг/кг); 4-та – інтактні щури (без МС), які замість розчину фруктози отримували водопровідну воду протягом усього експерименту.

Піддослідних тварин виводили з експерименту шляхом цервікальної дислокації шийних хребців після попереднього наркозу діетиловим ефіром. В сироватці крові щурів з використанням біохімічного аналізатора НТІ BioChem SA (США) визначали такі біохімічні параметри: глюкозу, ліпопротеїни низької (ЛПНЩ) та високої щільності (ЛПВЩ).

За умов моделювання МС в експериментальних тварин спостерігали такі зміни біохімічних маркерів: рівень глюкози підвищувався на 21 % ( $p < 0,001$ ), ЛПНЩ – на 25 % ( $p < 0,01$ ), ЛПВЩ – знижувався на 8 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з групою інтактних щурів. Отримані результати щодо змін вуглеводного і ліпідного обміну в експериментальних тварин контрольної групи узгоджуються з результатами інших авторів.

За умов введення резвератролу рівень глюкози в сироватці крові знижувався на 24 % ( $p < 0,001$ ), ЛПНЩ – на 71 % ( $p < 0,001$ ), а ЛПВЩ – підвищувався на 53 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з показниками контрольної групи тварин. При введенні пірацетаму було відмічено лише достовірне збільшення рівня ЛПНЩ на 28 % ( $p < 0,05$ ) відносно показників щурів з експериментальним МС.

Таким чином, результати дослідження свідчать про те, що резвератрол має позитивний вплив на біохімічні показники стану вуглеводного та ліпідного обміну за умов експериментально МС у щурів.

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ НАТРІЄВОЇ СОЛІ 3-(2-ОКСО-3-ФЕНІЛ-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С]ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ) ПРОПАНОВОЇ КИСЛОТИ ТА БЕМІТИЛУ НА ПОВЕДІНКОВО-ПОШУКОВІ РЕАКЦІЇ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОЇ ГІПОКІНЕЗІЇ

Під час попередніх скринінгових досліджень нових похідних 1,2,4-триазино-хіназоліну ми встановили наявність актопротекторної дії у даних сполук. У подальших дослідженнях на моделі гіпокінезії проведено тест “відкрите поле” з метою вивчення впливу сполук на індивідуальну поведінку тварин, оскільки надлишкова психостимуляція є головним побічним ефектом препаратів даного класу.

Метою роботи було вивчити вплив сполуки-лідера, за попередніми дослідженнями, з лабораторним шифром МТ-279, на поведінку “гіпокінетичних” щурів у тесті “відкрите поле”.

Вплив на поведінкові реакції сполуки МТ-279 та препарату порівняння “Бемітил” – еталонного актопротектора вивчали шляхом введення даних сполук у дозах 2,5 і 33 мг/кг внутрішньочеревно.

Гіпокінезія як стресовий чинник викликала зниження рухової та дослідницької активності щурів на 5-й день дослідження. Це проявлялося зменшенням горизонтальної та вертикальної рухливості тварин на 34,2 і 48,0 % відповідно, а також зменшенням кількості зазирань у нірки на 56,7 %. Разом із тим, спостерігали збільшення в контрольній групі кількості епізодів грумінгу та частоти дефекацій у зазначений період експерименту – на 351 і 194 % відповідно відносно інтактної групи. У гризунів прояви грумінгу та акти дефекації традиційно вважають проявами стресу (Гамма, 06, Celis M.E., 93).

Препарат порівняння “Бемітил” (33 мг/кг, внутрішньочеревно) проявляв захисну дію на емоційно-дослідницькі реакції тварин уже на 5-му добу експерименту.

Відмічено зростання рухової та дослідницької активності щурів: горизонтальної – на 46,8 %, вертикальної – на 70 %, кількість зазирань у нірки збільшилась на 76 % відносно

контролю. При цьому кількість актів дефекації зменшилась на 12 %, актів грумінгу – на 24 % відносно контрольної групи. Під впливом МТ-279 кількість горизонтальних рухів зросла на 49,0 %, кількість вертикальних рухів – на 77,5 %, кількість зазирань у нірки – на 79,5 % відносно контролю. Кількість актів дефекації зменшилась на 70 %, прояви грумінгу – на 63 % відносно контрольної групи. На 15-й день експерименту спостерігали зниження у контрольній групі тварин горизонтальної активності на 63,3 %, вертикальної – на 70 %, дослідницької – на 65 % відносно інтактної групи. Гіпокінезія також призводила до збільшення частоти актів дефекації на 351 % та зменшення актів грумінгу на 320 %. У групі тварин, які отримували бемітил, відмічали збільшення горизонтальної та вертикальної рухової активності на 158 і 194 % відповідно, кількість зазирань у нірки зросла на 189,5 % відносно контрольної групи щурів. Кількість епізодів актів дефекації зменшилась на 55,3 %.

Дослідження сполуки МТ-279 показало такі результати. Спостерігали збільшення кількості горизонтальних та вертикальних рухів, відповідно, на 155 та 158 % відносно контрольної групи. Кількість зазирань у нірки суттєво не змінилась. Відмічали зменшення кількості актів дефекації на 80,5 % та тенденцію до зменшення кількості актів грумінгу.

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна зробити висновок, що досліджуваній сполуці з лабораторним шифром МТ-279, як і бемітилу, притаманні актопротекторні властивості за умов тривалої гіпокінезії, що проявлялись збільшенням частоти дослідних реакцій, а саме кількості вертикальних, горизонтальних рухів, а також зростанням кількості зазирань у нірки.

## ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБИТОРА iNOS ПРИ КОНТАКТНОМУ ДЕРМАТИТІ

У зв'язку зі зростанням техногенності довкілля та розширенням використання побутової хімії, частота захворювань на контактний дерматит збільшується з року в рік, що передбачає актуальність пошуку нових методів лікування даної патології. Розвиток будь-якого запалення, в тому числі й дерматитів, пов'язаний з нітрооксидативним стресом, тому модуляція NO-синтази може бути перспективним методом лікування дерматиту.

Метою роботи було дослідити вплив селективного інгібітора iNOS N-[3-(амінометил)бензил]ацетамідину (1400W) на перебіг контактного дерматиту.

Дерматит викликали шляхом нанесення протягом 12 днів на шкіру щурів вазеліну, що містив 5% NiSO<sub>4</sub>. Лікування тварин проводили вільним або наноінкапсульованим 1400W. Наночастинки готували шляхом іонного перехресного зшивання хітозану з ТРР-аніонами. В сироватці крові визначали рівень нітратів і нітритів (NO<sub>x</sub>), ТБК-активних продуктів, вміст відновленого глутатіону (GSH) і загальну антиоксидну активність (ЗАА).

NiSO<sub>4</sub> призводив до оксидативного і нітрооксидативного стресу – в сироватці зростав вміст ТБК-активних продуктів (в 1,8 раза) і NO<sub>x</sub> (в 1,6 раза), знижувалися вміст GSH (в 1,5 раза) і ЗАА сироватки (в 1,4 раза). Застосування вільного і наноінкапсульованого 1400W попереджувало активацію ліпідної пероксидації, збільшення вмісту NO<sub>x</sub> і покращувало функціональний стан антиоксидної системи. Важливо відмітити, що ефективність наноінкапсульованого 1400W виявилася вищою щодо запобігання розвитку оксидативного і нітрооксидативного стресу при контактному дерматиті, ніж вільного 1400W.

Топічне застосування інгібітора iNOS 1400W у вільній і, особливо, наноінкапсульованій формах є ефективним методом попередження розвитку оксидативного і нітрооксидативного стресу при контактному дерматиті. Вищу ефективність наноінкапсульованого 1400W можна пояснити тим, що полімерні наночастинки сприяють транспорту інгібітора iNOS у глибокі шари шкіри через stratum corneum.

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ФІКСОВАНИХ КОМБІНАЦІЙ ГІПОТЕНЗИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Як відомо, захворюваність на есенціальну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) в Україні серед усіх серцево-судинних захворювань складає близько 30 %. Особливу стурбованість викликає розповсюдженість ЕАГ серед осіб працездатного віку. Тому застосування комплексного підходу лікування з використанням різноманітних комбінацій гіпотензивних лікарських засобів (ЛЗ), у тому числі й фіксованих, а також оцінка ефективності та безпечності застосування призначеної терапії є актуальним питанням на сьогодні.

Метою роботи було оцінити ефективність та безпечність застосування фіксованих комбінацій гіпотензивних ЛЗ серед відвідувачів аптек м. Лисичанська, які страждають від ЕАГ, за допомогою спеціально розроблених нами анкет, а також за даними карт-повідомлень побічної дії ЛЗ (форма 137/0) за 2012–2013 рік, що надіслані з лікувально-профілактичних установ м. Луганська та Луганської області. Було проаналізовано 100 анкет відвідувачів аптек, хворих на ЕАГ, а також 1860 карт-повідомлень про побічні дії ЛЗ за 2012–2013 рік.

В ході дослідження доведено, що фіксованими комбінаціями гіпотензивних ЛЗ, які користуються найбільшим попитом серед відвідувачів аптек, є препарати, що містять інгібітор

ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та діуретик, а саме “Каптопрес-Дарница” (37 %), та ІАПФ і блокатор кальцієвих каналів, а саме “Би-престариум” (19 %). Більшість пацієнтів (70 %) приймала фіксовані комбінації гіпотензивних ЛЗ, маючи другу стадію ЕАГ, тривалість терапії в середньому складала 3–6 місяців. За даними анкет пацієнтів, побічні реакції (ПР) на комбіновані гіпотензивні ЛЗ спостерігали лише у 15 % випадків, що проявлялись у вигляді сухого кашлю (12 %) та головного болю (3 %). За даними ж проаналізованих карт-повідомлень, ПР на комбіновані гіпотензивні препарати відмічали у 22 % випадків. Найчастіше (60 %) ПР на комбінацію ІАПФ та діуретика відзначали у вигляді сухого кашлю. Також у 5 % випадків відмічали відсутність терапевтичного ефекту, зокрема на препарат “Энап Н”. Виявлені ПР ЛЗ не потребували проведення додаткової фармакотерапії та закінчувались видужанням без наслідків.

Таким чином, можна зробити висновок, що фіксовані комбінації гіпотензивних ЛЗ користуються досить великим попитом серед відвідувачів аптек, є достатньо ефективними та безпечними засобами для лікування пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією.

## НЕГАТИВНІ НАСЛІДКИ НЕНАЛЕЖНОГО ВИКОРИСТАННЯ АНАБОЛІЧНИХ СТЕРОЇДІВ

Як відомо, допінги – це сполуки, засоби і методи, які стимулюють фізичну, психічну діяльність організму, збільшують його витривалість та входять до переліку заборонених антидопінговим кодексом олімпійського руху речовин і методів. Щорічно Всесвітнє антидопінгове агентство (WADA) публікує список допінгів, який постійно зростає. Однією з груп таких речовин є анаболічні стероїди – похідні чоловічих статевих гормонів, що максимально позбавлені андрогенної активності, але інтенсивно стимулюють білковий синтез. У медичній практиці анаболічні стероїди застосовують при гіпо- та апластичній анемії, порушенні синтезу білків та кахексії різного походження, травмах, опіках, у до- та післяопераційному періодах, після перенесених інфекційних хвороб та опромінення, при нирковій та наднирковій недостатності, токсичному зобі, м'язовій дистрофії, остеопорозі, негативному азотистому балансі при глюкокортикостероїдній терапії. Значно більшого поширення ці препарати набули у спорті та культуризмі. При цьому спортсменів не стримують покарання, що передбачені за приймання допінгів, та перспективи серйозних побічних реакцій, які можуть ви-

никати при їх застосуванні. До останніх належать: у жінок – розвиток чоловічих статевих ознак (типове оволошіння, збільшення розмірів клітора, огрубіння голосу), атрофія молочних залоз, внутрішніх статевих органів, нерегулярність менструацій, втрата фертильності; в чоловіків – зниження продукції власних статевих гормонів, атрофія яєчок, олігоспермія, імпотенція, гіпертрофія передміхурової залози, гінекомастія. В осіб обох статей можуть виникати: ураження печінки, в тому числі її доброякісні та злоякісні пухлини; розвиток атеросклерозу, підвищення артеріального тиску та ризику утворення тромбів; схильність до рабдоміолізу з наступним ураженням нирок; розриви м'язів; порушення вуглеводного обміну, маніфестація цукрового діабету; виникнення набряків, акне, вогнищового облісіння чи гірсутизму; психічні розлади (агресивність, депресія, психози); імуносупресія. Особливо небезпечним і недопустимим є застосування за немедичними показаннями анаболічних стероїдів дітьми та підлітками. Слід також пам'ятати, що з підвищенням ефективності препаратів даної групи пропорційно зростає ризик негативних ефектів.

## **МЕДИКАМЕНТОЗНО-ІНДУКОВАНІ ГЕПАТОТОКСИЧНІ РЕАКЦІЇ ПРИ ПРОВЕДЕННІ РАДІОХІМІОТЕРАПІЇ**

Підвищення ефективності хіміопроменевої терапії обмежене токсичністю її дії, провідним механізмом якої є посилення процесів вільно-радикального окиснення ліпідів і біополімерів. Основне навантаження по метаболізму радіотоксинів і біотрансформації ксенобіотиків приймає на себе печінка. Головна мішень гепатотоксичності на клітинному рівні – це мітохондріальний апарат, дисфункцію якого визнано вирішальною в реалізації пошкодження гепатоцитів, що призводить до порушення енергоутворення, руйнування цитоскелета і виведення кальцію. У результаті виникають фіброз, дистрофія, запальні процеси у вигляді різних гепатопатичних синдромів.

Мета дослідження – проведення аналізу випадків очікуваних гепатотоксичних реакцій у відділенні хіміотерапії Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру та розробка заходів їх лікування і профілактики. Оцінку гепатотоксичності проводили за рівнем

печінкових трансаміназ, лужної фосфатази і білірубину в крові. Результати дослідження показали, що очікувані гепатотоксичні реакції протягом 2013 р. спостерігали у 15 % онкологічних хворих. Аналіз частоти їх виникнення свідчить про те, що вони залежать не тільки від потенціалу гепатотоксичності конкретного препарату, але й від факторів ризику, до яких належать вік, стать, доза і тривалість приймання препарату, фонові захворювання печінки, взаємодія лікарських засобів. Розроблено диференційовані схеми профілактики і лікування очікуваних гепатотоксичних реакцій при проведенні хіміопроменевої терапії з моніторингом функціональних проб печінки. Дослідження в цьому напрямку не тільки можуть розширити межі толерантності організму пухлиноносія до спеціальних методів лікування, але й дозволять збільшити дози променевої і хіміотерапії та підвищити ефективність лікування онкологічних хворих.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЖОВЧОГІННОЇ ДІЇ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ ЧОРНОБРИВЦІВ У ІНТАКТНИХ ЩУРІВ

З метою встановлення жовчогінної дії та визначення ефективної дози сухого екстракту чорнобривців для подальших досліджень на тлі патології було проведено скринінгове дослідження на інтактних тваринах.

При проведенні досліджень використовували препарат порівняння аналог за фармацевтичною дією таблетки "Алохол" виробництва ПАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод" (Україна) та капсули "Силібор" виробництва ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я" (Україна).

До початку експерименту тварин рандомізували по експериментальних групах залежно від маси тіла. Протягом 10 діб тваринам внутрішньошлунково вводили екстракт трави чорнобривців у дозах 10, 50, 100, 150 мг/кг, таблетки "Алохол" у дозі 80 мг/кг і капсули "Силібор" у дозі 100 мг/кг. Останнє введення здійснювали за 1 год до тестування жовчогінної дії.

Для оцінки вираження жовчоутворювальної функції тварин наркотизували, розтинали черевну порожнину та вставляли у загальну жовчну протоку канюлю діаметром 1 мм, яку виводили у пробірку. Збирали жовч щогодини та розраховували швидкість її секреції відносно маси тіла тварин. У всіх піддослідних тварин визначали показники жовчовиділення, холата жовчоутворення: інтенсивність жовчовиділення, вміст жовчних кислот і холестеролу в жовчі. Для визначення вмісту жовчі та холестеролу у виділеній жовчі використовували метод, що ґрунтується на здатності охолодженого розчину заліза хлориду давати забарвлені комплекси з жовчними кислотами і холестеролом. Також визначали літогенні властивості жовчі шляхом розрахунку ХХК. Усі показники жовчі розраховували на кожну тварину за загальною кількістю жовчі, яка виділилася протягом експерименту.

За результатами вивчення жовчогінної дії встановлено, що введення дослідного зразка помірно стимулювало виділення жовчі у здорових тварин, але статистично значущих відмінностей за показником швидкості секреції жовчі порівняно з інтактним контролем встановлено не було. Більш важливою властивістю жовчо-

гінного засобу вважають збільшення вмісту жовчних кислот у жовчі. Введення екстракту чорнобривців у дозі 10 мг/кг помірно стимулювало виділення жовчі та дещо підвищувало вміст жовчних кислот у жовчі. Застосування дози 50 мг/кг приводило до статистично значущого збільшення у 2,2 раза вмісту жовчних кислот порівняно з інтактним контролем, хоча відносний вміст холестеролу майже не змінювався. У 3,5 раза підвищувався показник ХХК, що характеризує літогенні властивості дослідного зразка. Подальше підвищення дози до 100 та 150 мг/кг не призводило до дозозалежного збільшення вмісту жовчних кислот у жовчі, але стимулювало статистично значуще зменшення вмісту холестеролу в жовчі, що спричиняло стрімке зростання ХХК у цих групах. Зниження синтезу холестеролу може бути пов'язане з виснаженням фізіологічних запасів за умов тривалого застосування препарату в більш високих дозах.

Використання препарату порівняння "Силібор" у здорових щурів не приводило до збільшення швидкості секреції жовчі та незначно впливало на вміст жовчних кислот у ній, хоча значуще знижувало вміст холестеролу в жовчі. Отримані результати введення силібору показали, що даний препарат має переважно гепатозахисні властивості, але не є істинним холеретиком. Препарат порівняння "Алохол", який рекомендовано методичними рекомендаціями використовувати як еталонний, у здорових тварин незначно підвищував швидкість секреції жовчі та не впливав на вміст жовчних кислот у ній, але статистично значуще зменшував вміст холестеролу в жовчі.

Таким чином, проведене дослідження показало, що сухий екстракт чорнобривців має властивості, характерні для істинних холеретиків. У здорових тварин він дещо підвищує швидкість секреції жовчі та значуще збільшує вміст жовчних кислот у ній і ХХК. Ефективною було обрано мінімальну дозу, що викликає виражений жовчогінний ефект, – 50 мг/кг, яку буде використано для подальших досліджень за умов експериментального холестазу в щурів, викликаного введенням тетрахлорметану.

## ЗМІНИ ГІСТОЛОГІЧНОЇ БУДОВИ ПЕЧІНКИ ПРИ ЇЇ УРАЖЕННІ ПАРАЦЕТАМОЛОМ І ПРИЗНАЧЕННІ ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ

Особливості структурних змін печінки при ураженні парацетамолом (ПАР) та в процесі його корекції антиоксидантами є критерієм, який дозволяє зробити об'єктивні висновки про ефективність застосованих препаратів, що може бути основою для обґрунтування розробки нових комбінованих засобів, призначених для ефективної профілактики токсичних уражень печінки ПАР.

Метою дослідження було з'ясувати зміни гістологічної структури печінки при її гострому ураженні ПАР та при лікувально-профілактичному призначенні тіотриазоліну (ТІО) й ацетилцистеїну (АЦЦ).

Піддослідних тварин (білих нелінійних щурів-самців) поділили на групи: 1-ша – інтактні; 2-га – тварини, яким вводили внутрішньошлунково ПАР (1250 мг/кг, протягом 2 діб); 3-тя і 4-та – тварини, яким вводили ПАР та, відповідно, АЦЦ і ТІО (внутрішньочеревно по 150 мг/кг і по 100 мг/кг маси тварини; 2 доби). Гістологічні дослідження проводили на 3 добу після моделювання патології.

Введення піддослідним тваринам ПАР призводило до виражених судинних розладів, дистрофічних та некробіотичних змін центральнобулярних гепатоцитів, лімфогістіоцитарної

інфільтрації портальних трактів, порушення часточкової структури печінки.

При поєднаному введенні білим щурам ПАР та АЦЦ відмічали помірні судинні розлади, деяке зменшення ступеня вираження дистрофії, некробіозу гепатоцитів, лімфогістіоцитарної інфільтрації, часткове збереження балкової організації клітин печінки.

Лікувально-профілактичне введення ТІО при ураженні печінки ПАР більшою мірою, ніж АЦЦ, сприяє регресуванню патогістологічних змін печінки, істотно зменшуючи прояви дистрофії та некробіозу паренхіматозних печінкових клітин, осередки лімфогістіоцитарної інфільтрації портальних трактів, водночас сприяє активації регенераторних процесів у досліджуваному органі.

На підставі отриманих результатів і даних літератури можна стверджувати, що встановлення гепатопротекторних властивостей тіотриазоліну й ацетилцистеїну при ураженні печінки парацетамолом є основою для подальшого дослідження гепатозахисних властивостей цих препаратів та інших попередників синтезу глутатіону з метою розробки і створення ефективних комбінованих засобів, здатних ефективно попереджувати гостре ураження печінки парацетамолом.



## ОСОБЛИВОСТІ НЕБАЖАНИХ РЕАКЦІЙ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ

Сьогодні питання дитячої фармакології, а особливо безпечності та ефективності фармакотерапії, стоїть досить гостро і викликає безліч суперечок. Так, кожного року на світовому фармацевтичному ринку з'являються нові лікарські засоби (ЛЗ), які, безумовно, крім лікувального ефекту, несуть у собі й загрозу виникнення побічних реакцій (ПР). У нашій країні зареєстровано та внесено до Державного реєстру близько 16 тисяч найменувань ЛЗ, а загальна кількість препаратів у різних країнах світу перевищує 200 тисяч, що і призводить до збільшення кількості реєстрованих ПР фармакотерапії. При цьому кількість побічних реакцій ЛЗ у світі в середньому складає 18–30 % випадків.

Саме тому метою роботи було провести аналіз частоти і характеру побічних реакцій ЛЗ у дітей різного віку, зареєстрованих у лікувально-профілактичних установах м. Луганська та Луганської області за останні 5 років.

Аналіз моніторингу побічних реакцій ЛЗ показав, що за означений період в лікувально-профілактичних установах м. Луганська та Луганської області було зареєстровано 3728 випадків небажаних реакцій ЛЗ, з яких 7 % припадає на дітей віком до 18 років. Варто

підкреслити, що найбільшу кількість небажаних реакцій (53 % випадків) зафіксовано в дітей до 3 років. Найчастіше ПР у дітей різного віку проявлялись у вигляді алергічних реакцій (89 % випадків), різноманітних симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (8 % випадків) та серцево-судинної системи (2 % випадків) при використанні протимікробних препаратів (42 %), таких, як цефтріаксон, амоксицилін, азитроміцин, норфлуксацин, а також із групи нестероїдних протизапальних ЛЗ (10 %) – парацетамол, ібупрофен та мефенамінова кислота. При аналізі швидкості настання ПР було виявлено, що в 48 % випадків небажані ефекти виникали протягом першої доби фармакотерапії, переважно в осіб чоловічої статі (51 %). Необхідно зазначити, що у 5 % пацієнтів аналізованої групи для усунення ПР знадобилася додаткова фармакотерапія. При цьому в усіх без винятку пацієнтів ПР закінчилися одужанням без наслідків.

Таким чином, проведений аналіз частоти і структури ПР у дітей показав, що моніторинг небажаних реакцій взагалі та у пацієнтів дитячого віку зокрема є одним із необхідних кроків для формування концепції безпечної фармакотерапії будь-яких патологічних станів.

## **НАНОБІОТЕХНОЛОГІЧНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ ПРОТИМІКРОБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ НАНОЧАСТИНОК МІДІ**

Актуальним напрямком розвитку медицини є розробка лікарських засобів на основі нанометалів. Перспективними у даному відношенні є наночастинки міді. Під час досліджень встановлено, що наномідь проявляє більш виражену протимікробну дію, ніж мідь в іонній формі. Виробництво таких медикаментів потребує винайдення безпечних та економічно вигідних методів синтезу, зокрема на основі нанобіотехнологій.

Метою роботи було проаналізувати підходи до застосування нанобіотехнологій у розробці лікарських засобів з наночастинками міді, використання з даною метою порожнистих протеїнів та нанобіореакторів.

Проведено аналіз даних світової наукової літератури щодо нанобіологічних методів синтезу наночастинок міді.

Нині стрімко почав набирати оберти розвиток нанобіотехнологічних методів синтезу

наноструктур. Для отримання наночастинок металів, зокрема міді, вчені світу почали застосовувати порожнисті протеїни. Серед таких структур поширеності набули апоферитини, лумазинсинтаза та вірусні капсиди. На сьогодні встановлено, що молекула апоферитину може слугувати нанореактором для синтезу наночастинок міді завдяки наявності порожнини, в якій накопичуються іони даного металу, з подальшим їх відновленням борогідридом натрію та утворенням наноструктур. Наномідь можна також синтезувати із застосуванням бактерій та грибів як біореакторів. За даною технологією іони металу відновлюються природними ферментами організму з формуванням наночастинок.

Нанобіотехнологічні методи синтезу наночастинок міді є високоефективним, безпечним та економічно вигідним напрямком розробки протимікробних лікарських засобів нового покоління.

**Л. І. Казак, А. І. Гребельник**

*НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ*

## **АНТАГОНІСТ КАЛЬЦІЮ ФЕЛОДИПІН У КАРДІОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ**

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) направлено на зниження рівнів артеріального тиску для запобігання інсульту, збереження функції нирок, а також для попередження та вповільнення прогресування серцевої недостатності. До основних антигіпертензивних засобів належить група антагоністів кальцію, особливо препарати другого покоління, в тому числі фелодипін.

Під час дослідження було використано аналітичні, фармакологічні, статистичні методи.

Фелодипін має високоселективну дію на судини. Перевагами препарату є можливість однократного добового прийняття, відсутність толерантності до нього при тривалому застосуванні, в тому числі й хворими літнього віку з коронарною недостатністю.

У ході клінічних досліджень встановлено, що застосування фелодипіну хворими з есенціальною гіпертензією II стадії призводить до достовірного зниження артеріального тиску в паці-

єнтів як із солечутливою, так і солерезистентною формами АГ.

У пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком доведена можливість досягнення оптимального рівня артеріального тиску при застосуванні комбінації антигіпертензивних засобів, що включають фелодипін у низькій дозі.

Фелодипін володіє не тільки вираженим і тривалим антигіпертензивним ефектом, але й органопротекторними й антиангінальними властивостями, також доведено його вплив на прогноз пацієнтів з АГ. Виражені нефропротекторні властивості фелодипіну і хороша переносимість зумовлюють вибір цього препарату для лікування хворих на АГ із дисфункцією нирок.

Включення фелодипіну в комплексне лікування хворих на тяжку АГ дозволяє зменшити кількість антигіпертензивних препаратів у терапевтичній комбінації, що знижує лікарське навантаження на пацієнта і робить терапію економічною.

## ПОРІВНЯЛЬНА НЕФРОПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНИХ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ В ЩУРІВ У ГОСТРИЙ ПЕРІОД

Метою експерименту було визначити біохімічні маркери пошкодження при ранніх проявах опікової хвороби та порівняти протекторну дію лактопротеїну із сорбітолом (ЛПС) і нового вітчизняного плазмозамінника на основі гідроксиетилкрахмалю HAES-LX-5% (Львів, ДУ “Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України”) на показники окисного стресу й енергетичного метаболізму в нирках.

Опіки викликали за описаною методикою, прикладаючи до шкіри гарячі пластини, дослідження ефективності інфузійних препаратів проводили на 1-шу, 3-тю і 7-му доби опіку. Оцінювали в гомогенатах тканин нирок показники окисного стресу, токоферолу та динаміку макроергів порівняно з дією розчинів без опіку (базові показники).

Встановлено, що ліпідно-перекисний дисбаланс у тканинах нирок супроводжувався виснаженням антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази) на тлі активації показників вільнорадикальних реакцій. Ці порушення вірогідно зменшувалися під впливом терапії досліджуваними розчинами. Рівні токоферолу в нирках зберігалися зниженими і навіть зростали до -44,2–53,2 % за весь термін спостереження на тлі неефективного введення 0,9 % розчину NaCl. Навпаки, застосування ЛПС зменшувало цей дефіцит лише до -30,7–28,8 %, аналогічно мала місце протекторна дія HAES-LX-5% – відзначено зменшення рівня токоферолу на -28,1–29,9 %. Рівні АТФ у нирках щурів на тлі використання NaCl знижувалися, відповідно, за 1-шу, 3-тю і 7-му доби на -62,5; 65,5 та 66,5 %. Отримано переконливе підтвердження протекторної дії ЛПС: воно супроводжувалося зменшенням дефіциту АТФ у гомогенатах нирок, він складав лише -28,5; 24,6

та 16,7 % за означеними термінами. Найбільш ефективним впливом характеризувався HAES-LX-5%: дефіцит АТФ не перевищував -9,4–1,5 %. Така ж динаміка мала місце для рівнів АДФ у тканинах нирок. На тлі 0,9 % розчину NaCl вона зберігалася в межах вірогідного дефіциту до -57,1–66,0 %, тоді як обидва інфузійних розчини сприяли зменшенню дефіциту: лише до -35,7; 26,8 та 3,8 % під впливом ЛПС і до -26,7; 23,2 та 14,3 %. Динаміка невикористаного для метаболізму АМФ у нирках була протилежною. Так, спостерігали вірогідне зростання його концентрації в нирках на тлі 0,9 % розчину NaCl від +94,4 до 116,6 та 138,8 %. Приріст АМФ під впливом комбінованих інфузійних розчинів був незначно виражений та в динаміці зменшувався. Так, на тлі ЛПС його рівні відповідали +61,1; 44,4 та 27,7 % за днями дослідження, на тлі HAES-LX-5% – лише +44,4; 33,3 і 16,6 %. Отже, очевидно, що ефективність HAES-LX-5% деякою мірою перевищувала протекторний вплив ЛПС. Навпаки, захисні властивості NaCl виявилися мінімальними, що корелювало з високими рівнями летальності (до 26,5 % до 7-ї доби), тоді як обидва інфузійні розчини її вірогідно зменшували: до 9,2 % (HAES-LX-5%) та 6,6 % (ЛПС). Слід відмітити, що без різних варіантів фармакологічної корекції спостерігали 100 % летальність щурів до 9-ї доби.

Застосування інфузійних розчинів лактопротеїну із сорбітолом на тлі ранніх стадій опікової хвороби супроводжується корегувальним впливом на збереження токоферолу, АТФ та АДФ у гомогенатах нирок щурів.

Оцінка молекулярних механізмів ефективності комбінованих розчинів дозволяє отримати перспективні показання до застосування їх у клінічних умовах при диференційованих невідкладних станах.

## НАНОЧАСТИНКИ СРІБЛА У ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙ, СПРИЧИНЕНИХ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ

Зростання темпів поширення антибіотико-резистентних штамів мікроорганізмів призвело до значного зниження клінічної ефективності антибіотикотерапії. За даними ВООЗ, уже через 10–20 років майже всі мікроорганізми будуть резистентними до існуючих антибіотиків. Водночас спостерігали зменшення числа розробок нових антибіотиків, за останні 20 років їх кількість скоротилася вдвічі. Розробка одного препарату коштує понад мільярд доларів і триває близько 10 років. Ці витрати не встигають окупитися за ті кілька років, поки мікроорганізми адаптуються до нього. З метою пошуку нових протимікробних засобів для боротьби з антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів досліджено наночастинки срібла.

Метою роботи було проаналізувати переваги і недоліки найбільш перспективних альтернативних методів лікування бактеріаль-

них інфекцій та провести дослідження протимікробної активності наночастинок срібла.

У роботі використано наночастинки срібла сферичної форми діаметром 30 нм, синтезовані за оригінальною методикою в Інституті біологічної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України (З. Р. Ульберг та співавт.) Дослідження протимікробної активності наночастинок срібла виконували на твердих поживних середовищах із використанням таких тест-штамів мікроорганізмів, а також клінічних антибіотикорезистентних ізолятів, виділених від хворих хірургічного профілю з ран, сечі, зскрібків із цервікального каналу, зіва.

Встановлено виражену протимікробну активність відносно тест-штамів мікроорганізмів, а також широкого спектра клінічних антибіотикорезистентних ізолятів.

Наночастинки срібла мають протимікробний ефект *in vitro* відносно широкого спектра мікроорганізмів, зокрема антибіотикорезистентних.

О. В. Геруш, Л. В. Яковлева, О. Б. Леницька  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЧЕРНІВЦІ

## ВПЛИВ НОВИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ НА ПРОНИКНІСТЬ ЕРИТРОЦИТАРНИХ МЕМБРАН

Стан біомембран є одним із найважливіших факторів регуляції гомеостазу і забезпечення біохімічних та фізіологічних процесів в організмі. Зміну їх структури та функцій розглядають на даний час як одну з основних універсальних ланок у патогенезі різних захворювань, у тому числі захворювань гепатобілярної системи.

У даній роботі для вивчення впливу нових препаратів природного походження на проникність еритроцитарних мембран використовували метод осмотичної стійкості еритроцитів відносно суміші з різним об'ємним вмістом ізотонічних розчинів хлористого натрію та сечовини. Використовували еритроцити, оскільки їх мембранна організація аналогічна мембранам інших клітин.

Експериментальне дослідження проведено на 35 білих безпородних щурах-самках. Об'єктами дослідження стали комбіновані лікарські

препарати, що містять рослинну сировину, – капсули “Гепафісан” (54 та 108 мг/кг), капсули “Фітовенол” (150 мг/кг), гранули “Полігербагастрин” (900 мг/кг) і “Гепатотропін” (900 мг/кг). Препаратом порівняння були капсули “Гепабене” (88 мг/кг). Досліджувані препарати вводили впродовж 10 днів. Через 1 год після останнього введення препаратів у тварин забирали кров для отримання суспензії еритроцитів і оцінки їх стійкості.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що гранули “Полігербагастрин” і “Гепатотропін” в 1,5 раза підвищували осмотичну стійкість еритроцитарних мембран, що свідчило про їх потужний антиоксидантний потенціал, який раціонально використовувати при таких захворюваннях, перебіг яких супроводжується активацією вільнорадикального окиснення ліпідів, у тому числі захворювань гепатобілярної системи.

## МЕДИЦИНСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИОННО-АЦЕТАТНОГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА

Номенклатура электролитных растворов, выпускаемых в Украине, весьма ограничена. На сегодняшний день отечественные предприятия производят недостаточное количество электролитных ощелачивающих растворов. В связи с этим, научная разработка технологии и контроля качества ионно-ацетатных растворов является актуальной, что соответствует стратегии импортозамещения по созданию отечественных лекарственных средств.

В связи с вышесказанным, целью данного сообщения является разработка состава, технологии и методик стандартизации нового электролитного инфузионного раствора с ощелачивающим действием, приближенного по составу и физико-химическим свойствам к плазме крови.

Предметом исследования стал раствор следующего состава.

В 1 л раствора содержатся:

$\text{Na}^+$  137,0 ммоль = 137,0 Мваль = 3,151 г/ион.

$\text{K}^+$  4,0 ммоль = 4,0 Мваль = 0,156 г/ион.

$\text{Ca}^{++}$  1,65 ммоль = 3,3 Мваль = 0,066 г/ион.

$\text{Mg}^{++}$  1,25 ммоль = 2,5 Мваль = 0,030 г/ион.

$\text{Cl}^-$  110,0 ммоль = 110,0 Мваль = 3,900 г/ион.

Ацетаты 36,8 ммоль = 36,8 Мваль = 2,173 г/ион.

Теоретическая осмолярность = 291 мосм/л.

В процессе эксперимента были использованы физико-химические, биофармацевтические, технологические и кинетические методы исследования. Изучены совместимость

ингредиентов, влияние каждого из них на последовательность технологического процесса, а также стабильность ионно-ацетатного раствора. Кроме того, определены кинетические параметры, порядок реакции разложения изучаемого раствора. Он соответствует псевдопервому порядку. Определено температурный режим стерилизации, а также условия хранения изучаемого раствора. В результате эксперимента установлено, что растворы могут быть простерилизованы при 100 °С в течение 45 мин или же при 120 °С в течение 15 мин при объеме 400–500 мл. Стабильность раствора сохранялась в условиях температуры 15–25 °С в течение 6 месяцев (срок наблюдения).

Разработаны состав и технология полиионного инфузионного раствора, который обеспечивает потребность организма в воде и электролитах с направленным ощелачивающим действием.

Разрабатываемый раствор может быть использован в стационарных условиях для включения в схемы лечения заболеваний различной степени тяжести, особенно в рецептуре клиник хирургического и терапевтического профилей, где инфузионные растворы составляют около 70 %. Предложенный раствор может быть также применен при пероральной регидрационной терапии.

## ЩОДО СТВОРЕННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ З МЕТОЮ ЗМЕНШЕННЯ ПОБІЧНОЇ ДІЇ БАЗОВОГО ПРЕПАРАТУ

На сьогодні боротьба з туберкульозом залишається загальною проблемою в багатьох державах. Ця хвороба переслідує людство багато тисячоліть і в XXI столітті залишається однією з найпоширеніших інфекцій у світі. Туберкульоз – інфекційне захворювання, яке уражає різні органи і тканини людини. Лікування туберкульозу – це тривалий процес, який може займати від шести місяців і більше. У зв'язку з цим, проблема розробки малотоксичних і високоефективних препаратів для лікування цієї патології є актуальною для медицини та фармакології. На даний час успіхи в розробці нових протитуберкульозних лікарських засобів пов'язані не тільки із синтезом нових хімічних молекул, але і, значною мірою, з поліпшенням властивостей існуючих препаратів, у т. ч. ізоніазиду, шляхом створення нових комбінованих лікарських форм. У НВО “Фарматрон” розроблено перспективний підхід у розробці таких лікарських форм – зв'язування чинного препарату в молекулярний комплекс з антиоксидантами і метаболітофорами, що забезпечує захист базового препарату від швидкого метаболізму в організмі й покращує його транспорт через біологічні мембрани, потенціює терапевтичну дію і, найголовніше, підвищує профіль терапевтичної безпеки. Найбільш перспективним антиоксидантним компонентом фіксованих комбінацій є тіотриазолін. Він має дійсно унікальні антиоксидантні властивості, підтверджені численними експериментальними і клінічними дослідженнями як в Україні, так і за її межами. Препарат, знижуючи гіперпродукцію супероксидрадикала і пероксинітрити, попереджує окиснювальну модифікацію білкових структур рецепторів, іонних каналів, ферментів, факторів транскрипції, активує антиоксидантну систему ферментів. Тіотриазолін проявляє також метаболітофорну дію, спрямовану на збереження окиснювальної продукції енергії, зменшення вираження мітохондріальної дисфункції та апоптозу. Метаболітофорна і гепатопротекторна властивості тіотриазоліну роблять

безпечними майбутні комбінації за рахунок зниження токсичності та побічних ефектів. Усе це дозволило розробити новий препарат на основі фіксованої комбінації ізоніазиду та тіотриазоліну у вигляді таблеток “Тріотиазид”. Ізоніазид при тривалому застосуванні може проявляти нейротоксичну, гепатотоксичну і кардіотоксичну дії. Комбінація в лікарській формі ізоніазиду і тіотриазоліну сприяє достовірному зниженню проявів нейро-, гепато- і кардіотоксичності при одноразовому та тривалому введенні, приводить до “згладжування” побічних реакцій, викликаних ізоніазидом, і зменшення тривалості симптомів інтоксикації на 5–7 дні, а також до зниження загальної і нейротоксичності ізоніазиду при хронічному введенні, зменшення гепатотоксичності ізоніазиду – нормалізації показників крові (ШОЕ, загального гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів). У попередніх клінічних дослідженнях показано, що застосування у 200 хворих із рецидивами туберкульозу легенів тіотриазоліну (50 мг двічі на день) спільно з ізоніазидом (за стандартною схемою) не впливає на обсяги та терміни припинення бактеріовиділення, проте сприяє збільшенню загоєння порожнин у легеневій тканині на 6–11 %, прискорюючи загоєння на (1,0±0,1) місяця, та зменшенню побічних реакцій ізоніазиду.

Незважаючи на постійні зусилля з оптимізації лікування туберкульозу, проблема залишається невирішеною. З урахуванням зростання вартості медичної допомоги, супутніх соціальних проблем актуальними є розробка та впровадження нових підходів, методів, схем терапії, що сприяють реальному підвищенню клінічної ефективності проведеної терапії. Важливий елемент вирішення даної комплексної проблеми – створення нових високоефективних і безпечних лікарських препаратів, застосування яких приводило б до поліпшення якості й подовження життя, а також до зменшення ускладнень. У зв'язку з цим, своєчасним стало створення фіксованого комбінованого препарату “Тріотиазид” у вигляді таблеток.

## ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕНЬ НАНОЧАСТИНОК МЕТАЛІВ У ПОЄДНАННІ З ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Метою роботи було обґрунтувати перспективи досліджень наночастинок металів у поєднанні з ефірними оліями для зовнішнього застосування.

Для цього проаналізовано зарубіжну та вітчизняну наукову літературу і відомості Інтернету.

Розвиток фармацевтичної промисловості зумовлює виникнення нових лікарських форм та пошук ефективних засобів лікування зовнішніх пошкоджень і патологічних процесів на шкірних покривах, оскільки існує проблема резистентності мікроорганізмів до існуючих препаратів. Для вивчення швидкості загоювання гнійних та опікових ран використовують наночастинки металів (мідь, залізо, золото, срібло, вісмут, цинк та ін.). Наночастинки металів, залежно від типу, навіть у низьких дозах та концентраціях мають бактеріостатичну і

бактерицидну дію стосовно хірургічних гнійних інфекцій, мікроорганізмів широкого спектра (наприклад, *Staphylococcus aureus*, *Candida*, *E. coli* та ін.), які виробили резистентність до деяких антибіотиків. Відомо також, що ефірні олії різною мірою пригнічують мікробну флору, протівірусні, протигрибкові, імуномодулюючі властивості, заспокійливу, регенеративну дію. За умов поєднання ефірних олій з наночастинками металів передбачають збереження ефективності зі зменшенням фактичної дози металів та зниження кількості побічних ефектів.

Отже, дослідження наночастинок металів у поєднанні з ефірними оліями має важливе медичне значення.

Існує потреба проведення подальших різнопланових та ґрунтовних досліджень наночастинок металів у поєднанні з ефірними оліями.

Т. І. Ющенко, О. А. Слюсар, Н. С. Ліман  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М. І. ПИРОГОВА

## “ЦЕРАПЛАСТ-S” – ПЕРСПЕКТИВНИЙ ШЛЯХ ВВЕДЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ЧЕРЕЗ ШКІРУ

Рослинні лікарські засоби знаходять все ширше застосування у медичній практиці в європейських країнах, і ця тенденція має світовий характер. Завдяки розвитку технологій виробництва, відкриваються нові можливості використання рослинної сировини для створення лікарських препаратів. Суттєве значення в процесі їх розробки мають вид лікарської форми, її атравматичність, тривалість лікувального ефекту, портативність і готовність до застосування в польових умовах і надзвичайних ситуаціях без залучення допоміжного персоналу. До такого типу лікарських форм належать пластирні препарати, переваги яких загальновідомі, але вони все ще недостатньо широко використовуються і вітчизняний асортимент їх обмежений. Актуальність створення самофіксуючих на шкірі лікарських препаратів зростає у зв'язку з широким застосуванням їх у різних умовах: від побутових порізів до широкої клінічної практики. Особливо важливою є наявність таких препаратів в умовах військових

конфліктів, аварій та ін. при масовому ураженні людей (медицина катастроф), оскільки в цих умовах лікувальна пов'язка є практично єдиним доступним засобом лікування ран (Н. И. Кузин, Б. М. Костюченко).

В результаті проведених досліджень група викладачів Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова встановила оптимальний склад діючих речовин на принципово новій основі й запропонувала технологію виготовлення пластиру як нового антимікробного засобу широкого спектра дії та пролонгованої дії (патент на корисну модель № 89020). Отриманий пластир є новою лікарською формою, в якій використані відомі протимікробні та ранозагоювальні засоби рослинного походження – ефірна олія лаванди, олія шипшини (або обліпихи), екстракт деревію спиртовий, настойка календули, віск медичний білий або жовтий, соснова смола, які до цього часу застосовували лише у формі мазей, інгаляційних та рідких лікарських формах.

# ПРОБЛЕМИ І ДОСВІД ВИКЛАДАННЯ БІОХІМІЇ, КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ ТА ФАРМАКОЛОГІЇ

**Н. О. Горчакова**

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ

## УДОСКОНАЛЕННЯ ЯКОСТІ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ

Реформи в галузі вищої освіти вимагають від кожного викладача удосконалення педагогічного процесу, впровадження нових технологій навчання згідно з вимогами Європейського освітнього простору.

Метою роботи було визначити науково-методичні аспекти підвищення якості викладання фармакології.

Для цього проаналізовано зарубіжну та вітчизняну літературу і відомості Інтернету.

Досвідчені викладачі та молоді, куратором яких є професорсько-доцентський склад кафедри, повинні зрозуміти, що в процесі викладання фармакології студент зобов'язаний засвоїти конкретний матеріал за програмою, який він знайде в рекомендованих підручниках і довідниках. Саме опанування цього матеріалу студентами на занятті та при проведенні модульного контролю викладач повинен перевірити за допомогою тестування, яке надійно ввійшло у світову педагогічну практику. Продуманість форми і формату запитань у тестах пропорційна рівню серйозної підготовки студентів. Певне значення має розв'язання студентами актуальних задач, які базуються на відтворених стандартних моделях ситуацій, з якими можна зіткнутися в клініці. Разом із тим, прогрес сучасної фармакології вимагає від лекторів ознайомити студентів із сучасними препаратами та, відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України, з їх міжнародними назвами. Так, на лекціях, що присвячені фармакології серцево-судинних засобів, можна надати додаткову інформацію про створення нових кардіотонічних засобів, які впливають на різні іонні насоси та рецептори, а також, згідно з останніми рекомендаціями, що присвячені лікуванню хронічної серцевої недостатності, необхідно назвати препарати

івабрадину. В період освітніх інтеграційних процесів потрібно включити в перелік цих препаратів у лекційному матеріалі відомості про сучасні оригінальні лікарські засоби. На лекції, де розкривається фармакологія антиангінальних засобів, серед традиційних схем лікування доцільно згадати івабрадин та сучасні кардіопротектори. Студенти повинні знати, що при створенні лікарських засобів, необхідних для призначення при ішемічній хворобі серця, у світовій медицині застосовують сполуки, які безпосередньо стимулюють активність гуанілатциклази, а не тільки опосередковано через оксид азоту. Продовжуються пошуки нових засобів, що впливають на ангіотензин-альдостеронову систему для лікування артеріальної гіпертензії. Створено нові покоління статинів, які володіють меншим спектром побічних ефектів. Запропоновані педагогічні підходи у викладанні студентам фармакології можуть підвищити їх зацікавленість та прагнення до володіння знаннями з фармакології. Саме висококваліфікований педагог з великим стажем або молодий викладач, який має достатній об'єм сучасної інформації, може надавати студентам такі відомості, які вони не знайдуть у жодному підручнику.

Викладачі фармакології на III курсі повинні надати такі знання, які допоможуть студентів використати їх при опануванні клінічної фармакології та інших клінічних дисциплін, а надалі застосовувати не тільки в повсякденній роботі, але і в екстремальних ситуаціях.

Фармакологія – наука, що вимагає не тільки фундаментальних знань з фармакодинаміки, якості викладання фармакології, але й згадки про основні положення інших теоретичних дисциплін, які допомагають зрозуміти механізм дії програмних лікарських засобів.



## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОЦЕС ВИКЛАДАННЯ БІОХІМІЇ У ВИЩІЙ ШКОЛІ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ FEBS CONGRESS 2013–2014)

Проблеми викладання біохімії щорічно обговорюють на конгресах FEBS, що дозволяє додержуватись єдиної стратегії викладання. Особливості викладання біохімії на сьогодні тісно пов'язані з переходом системи освіти на принципи Болонської декларації. Так, на 38 Конгресі FEBS (Санкт-Петербург, 2013) U. Halm (Німеччина) у своїй доповіді “Болонський процес – що ми загубили і що ми пропустили” відмічає, що більшість викладачів його установи перед реформою була досить задоволена змістом “старих” курсів і результатами професійної підготовки студентів. Більшість студентів отримала PhD-ступені й була запрошена на роботу в провідні лабораторії світу. Метою запропонованого європейськими політиками Болонського процесу (який змінив програму отримання диплома на програму бакалаврату і магістрату) було скорочення часу навчання; зменшення “норми” (“ціни”) для відрахування з ВНЗ; введення модулів з великою кількістю тестів і контролів, що не дають можливості зрозуміти, чи є студенти підготовленими за даним предметом. Обраний шлях повинен був зробити молодих академіків такими, що відповідають вимогам ринку, зробити прозорість у навчанні й надати можливість змінювати місце навчання по всій Європі без загублення часу. Більшість університетських професорів Німеччини не схвалила рішення політиків, але ж процес реформації почався і його вже неможливо було зупинити. Зараз, після 5–6 років досвіду, можна визначити недоліки навчання, які можна скасувати при реформуванні. U. Halm підтримує курси навчання бакалаврів і магістрів, але ж їх реалізація повинна бути спланована краще. Треба модернізувати повний курс навчання, адаптувати нові винаходи й обладнання, зробити більш сучасними програму і план навчання. Щоб “освіжити” знання з предмета, мотивувати студентів, які наближаються до фіналу навчання, отримати впевненість у тому, що студенти в змозі узагальнити

вивчений матеріал, треба ввести фінальний іспит з деяких предметів. I. Leban (Словенія, Любляна) в доповіді “Болонська реформа – локально і глобально” зазначає, що реформа була оригінальним політичним рішенням, планом дії для економіки Європейського Союзу з метою зробити її більш конкурентною, що базується на знанні, здатною до економічного росту. Болонський процес – це, без сумніву, історія успіху, але ж автор є прихильником не революційних, а поступових змін для маленької країни Словенії. В латинській мові слово “revolution” означає “грунтовні зміни”, а в грецькій мові для визначення ґрунтовних змін існує термін “catastrophe”. I. Leban вважає, що “отримане знання” є необхідною умовою незалежності, але ж “академічний капіталізм” намагається “виставити” університети на ринок, де викладачі є найнятими робітниками, а університети – одним із видів бізнесу, що має за мету отримання максимальних прибутків і розподіл власності. Автор вважає, що існує небезпека закриття фахових підрозділів, плата на яких для кожного студента є високою. J. A. Tanner та ін. (університет, Гонг Конг) поділився досвідом використання різних стратегій викладання біохімії: інтеграції досвідного вивчення предметів з теоретичним; театралізовані інсценівки з біохімії для розвитку творчих здібностей і можливостей співробітництва та ін. На FEBS EMBO 2014 Conference в м. Парижі (Франція) певний інтерес викликали: доповіді N. Morris про використання новітніх технологій під час вивчення молекулярної біології, щоб зацікавити студентів; M. E. Caspersen – про те, що отримання більшої кількості вчених для вищої школи – це “троянські коні” й опортуністичні стратегії; H. Nowothen – про нові тенденції в науковій політиці в Європі.

Таким чином, досвід введення Болонського процесу в систему вищої освіти виявив досягнення і недоліки, що можуть бути скасовані при вдосконаленні реформи.

В. А. Туманов<sup>1</sup>, І. С. Чекман<sup>2</sup>, Н. О. Горчакова<sup>2</sup>, Г. М. Войтенко<sup>1</sup>,  
О. Г. Тимченко<sup>1</sup>, І. М. Тимченко<sup>1</sup>, І. Ю. Яковлева<sup>1</sup>, Н. О. Єсько<sup>1</sup>

КИЇВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УАНМ<sup>1</sup>  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ<sup>2</sup>, КИЇВ

## НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ ХОЛІНЕРГІЧНИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО І СИНТЕТИЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Проведення реформ у галузі медичної освіти та прийняття закону щодо вищої освіти школи вимагають прийняття обґрунтованих рішень у перебудові викладання фармакології на основі синтезу наукових та практичних рекомендацій національного і світового масштабу.

Метою роботи було обґрунтувати науково-методичні основи викладання фармакології холінергічних засобів рослинного і синтетичного походження.

Для цього проаналізовано зарубіжну та вітчизняну наукову літературу і відомості Інтернету.

Важливо і раціонально при проходженні теми стосовно фармакології холінергічних засобів наголосити студентам на те, що цю групу препаратів широко призначають у кардіологічній, гастроентерологічній, пульмонологічній, офтальмологічній, урологічній, хірургічній клініці, відділеннях невідкладних станів. Студенти повинні згадати, що холінорецептори не однорідні, можуть реагувати на мускарин, нікотин або на обидві ці речовини. Важливим є засвоєння класифікації, яка поділяє препарати на М-холінергічні, Н-холінергічні, М-Н-холінергічні та, за типом дії, на холіноміметичні, холіноблокуючі, звернувши увагу на групу непрямих М-Н-холіноміметиків – антихолінес-

теразних засобів. Студенти повинні знати, що продовжується пошук більш ефективних М- та М-Н-холіноміметичних засобів для психіатрії, офтальмології. В останні роки у клінічну практику впроваджено препарати М-холіноблокуючих засобів синтетичного походження із спазмолітичними властивостями (отилонію бромід, прифінію бромід), бронхіальний засіб – тіотропію бромід. Важливими для клітин хірургічного профілю є препарати Н-холіноблокаторів – міорелаксантів. Разом із тим, препарати рослинного походження не втрачають значення. Серед М-холіноміметиків широко застосовують препарат рослинного походження – пілокарпін гідрохлорид для лікування глаукоми, серед антихолінестеразних – галантаміну гідробромід як антидот, а також при лікуванні деменції, серед М-холіноблокаторів – комплексні препарати беладони.

Правильна побудова практичного заняття і лекції при вивченні фармакології холінергічних засобів дає можливість студентам отримати широкий спектр знань з фармакології цих засобів, що будуть корисними у підготовці до практичної діяльності в медицині.

Перспективним є в процесі викладання фармакології холінергічних засобів визначати нові галузі їх застосування.

## АНАЛІЗ МОТИВАЦІЇ ЯК ФАКТОРА ОПТИМІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ВИВЧЕННІ МЕДИЧНИХ ДИСЦИПЛІН

Аналіз сучасного стану психолого-педагогічних досліджень “перетворення думки в справу”, тобто мотивації, дозволяє розглядати її як ієрархічну систему мотивів, що спонукають студентів до вивчення дисциплін, зокрема медичних. Такий підхід поєднує системну та діяльнісну сторони мотивації і дає можливість досліджувати як педагогічне явище в умовах викладання конкретних дисциплін медичного профілю, а саме клінічної фармакології.

Оскільки основним видом діяльності студента є процес навчання, то всі складові мотиваційного процесу слід розглядати у вигляді структури, яка узагальнено відображає цю діяльність в умовах вивчення конкретної дисципліни, а саме:

1 – “актуалізацію потреби” – тобто зосередження уваги студента на навчальному об’єкті або одержання інформації про предмет потреби;

2 – “вибір мотиву” – тобто усвідомлення потреби;

3 – “вибір рішення” – тобто усвідомлення мети;

4 – виконання навчальних дій;

5 – одержання результату та його оцінка;

6 – емоційне ставлення до отриманого результату.

Мотивація кожного із зазначених елементів системи має особливості й потребує виявлення основного або домінуючого мотиву кожного зазначеного етапу.

Так звані супутні мотиваційні стимули при їх використанні з урахуванням конкретної ситуації суттєво впливають на регуляторні властивості мотивації процесу навчання.

Таким чином, використання запропонованого підходу до мотивації процесу навчання в умовах викладання конкретної медичної дисципліни, наприклад клінічної фармакології, набуває властивості оптимізуючого та регуляторного фактора навчання для студентів.

**В. Ю. Дяченко**

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ СТУДЕНТАМ ЕЛЕКТИВНОГО КУРСУ “ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКІВ”

Одним із головних напрямів, що стоять перед викладачами вищих навчальних медичних закладів, є формування у майбутніх лікарів знань щодо основ раціонального використання лікарських засобів (ЛЗ) та дотримання засад їх безпеки.

Метою роботи було визначення сучасної термінології, класифікацій побічних реакцій (ПР), шляхів діагностики, профілактики та лікування ПР основних груп ЛЗ.

Для цього проаналізовано зарубіжну та вітчизняну літературу, посібники, методичні розробки, навчальні програми з фармакології, базу даних по “Крок-1”.

На кафедрі фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця розроблено повне навчально-методичне забезпечення елективного курсу “Побічна дія ліків” для студентів III курсу медичних факультетів. На лекціях та семінарських заняттях з елективного курсу висвітлюють сучасні поняття

“ускладнення фармакотерапії”, “побічна дія”, “побічна реакція”; класифікації на типи і групи ПР; основні аспекти раціональної фармакотерапії та лікування ускладнень важливих груп ЛЗ. Увагу студентів акцентують на тому, що, згідно з рекомендаціями ВООЗ, раціональна фармакотерапія базується на таких клініко-фармакологічних аспектах, як висока ефективність призначених ЛЗ, безпечність, економічна доступність фармакотерапії і попередження небажаних ПР.

Вивчення клініко-фармакологічних аспектів ускладнень фармакотерапії дозволяє виявити механізми розвитку ПР та розробити науково обґрунтовані заходи щодо їх попередження.

Впровадження елективного курсу “Побічна дія ліків” сприяє поглибленому засвоєнню теоретичної бази з фармакології і формуванню сучасного мислення для проведення раціональної фармакотерапії.

## НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ

Новітні тенденції в освіті потребують її вдосконалення. Саме з групою препаратів моноклональних антитіл лікарі пов'язують підвищення результативності лікування імунозалежних та онкологічних захворювань.

Метою роботи було визначити науково-методичні аспекти викладання фармакології моноклональних антитіл.

Для цього проаналізовано зарубіжну та вітчизняну літературу і відомості Інтернету.

Сучасні моноклональні антитіла широко впроваджують у ревматологію з метою лікування ревматоїдних артритів для цільової фармакотерапії псоріазу, розсіяного склерозу, пухлин. При ознайомленні студентів з фармакологією протиалергічних і протизапальних засобів необхідно виділити інгібітори фактора некрозу пухлин-альфа і зупинитися на фармакології інфліксимабу. Інфліксимаб являє собою гібридні мишачо-людські моноклональні антитіла, які з високою афільністю зв'язують розчинні й трансмембранні форми фактора некрозу пухлин-альфа та не здатні нейтралізувати імунотоксичність. Необхідно підкреслити, що ефективність і безпечність лікування ревматоїдного артрити досягаються сумісним призначенням інфліксимабу з лефлуномідом, азатіоприном та іншими засобами базової терапії. Вважаємо доцільним назвати на лекції також адаліумаб, що являє собою моноклональне людське антитіло до фактора некрозу пухлин-альфа. Серед анти-В-клітинних препаратів доцільно ознайомити студентів з ритуксимабом, що є химерним людським антитілом до антигену CD20 В-лімфоцитів. Для майбутніх лікарів важливо отримати відомості щодо фармакології інгібітора рецепторів інтерлейкіну-6 – тоцилізумабу, який являє собою гуманізоване моноклональне антитіло, інгібує

обидва сигнальні шляхи інтерлейкіну-6-залежної клітинної активації і пригнічує запальні реакції. Можна підкреслити, що препарати, які призначають при ревматоїдному артриті, доцільно рекомендувати для комплексного лікування псоріазу і псоріартичного артрити. Серед вищезазначених лікарських засобів варто назвати цертолізумаб, який належить до Т-клітинних модуляторів, та інгібітор інтерлейкіну 12/23 – устекінумаб. Коли розповідають про фармакологію інтерферону як імуномодулятора, можна нагадати, що для лікування розсіяного склерозу, крім препаратів інтерферону-бета, призначають препарати моноклональних антитіл до молекул адгезії, наприклад наталізумаб. Особливо важливим є ознайомлення студентів з препаратами моноклональних антитіл при розборі фармакології протипухлинних засобів. При лікуванні раку молочної залози доцільно назвати препарат трастузумаб, який інгібує рецептор епідермального фактора росту. Бевіцизумаб являє собою рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до фактора росту ендотелію судин, який застосовують у комплексній фармакотерапії раку яєчника і метастатичного колоректального раку.

Побудова навчально-лекційного процесу з фармакології дозволяє творчо підходити до його організації. Ознайомлення студентів з фармакологією моноклональних антитіл буде сприяти підвищенню якості викладання та засвоєння предмета.

Перспективним є встановлення взаємозв'язку між розвитком фармакології та включенням у лекційний матеріал тем, присвячених фармакодинаміці протизапальних, протиалергічних та протипухлинних препаратів, відомостей щодо фармакології моноклональних антитіл.