МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Рік заснування – 1997

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ

CLINICAL PHARMACY

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ

2016 – том 20, № 4

Харків
НФаУ

Редакційна колегія:

О.Г.Башура, Н.В.Бездітко, Н.П.Безугла, В.С.Бондар, М.Я.Головенко, І.С.Гриценко, Ю.І.Губський, Г.В.Дзяк, С.М.Дроговоз, Д.І.Заболотний, А.Б.Зіменковський, І.А.Зупанець (**головний редактор**), В.М.Коваленко, А.А.Котвіцька, О.М.Котенко, В.Й.Кресюн, Л.М.Малоштан, І.А.Отрішко (*відповідальний секретар*), С.Б.Попов, І.М.Риженко, Т.С.Сахарова, А.М.Сердюк, О.І.Тихонов, М.Д.Тронько, Ю.І.Фещенко, В.І.Цимбалюк, І.С.Чекман, В.П.Черних (**головний науковий консультант**), Л.В.Яковлєва (**заступник головного редактора**)

Редакційна рада:

О.М.Біловол, Г.М.Войтенко, Ю.В.Вороненко, Н.О.Горчакова, О.І.Гризодуб, Н.В.Дєдух, З.Д.Димитрова (Болгарія), А.Є.Дубенко, Т.Г.Калинюк, О.М.Ліщишина, М.О.Ляпунов, Т.М.Лясковський, В.І.Мамчур, Б.В.Михайлов, J.Mircheva (Belgium), М.А.Мохорт, Ю.С.Рудик, А.С.Свінціцький, В.О.Усенко, M.Hartmann (Germany), М.І.Яблучанський, О.О.Яковлєва

У черговому номері журналу представлені оригінальні статті з обговорення основних підходів до фармакотерапії гельмінтозів та окреслені перспективи розробки фітопрепаратів для їх лікування. Наведена інформація стосовно особливостей антитромбоцитарного лікування із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти, висвітлені проблеми аспіринорезистентності та раціонального призначення і корекції терапії ацетилсаліциловою кислотою. Обговорена проблема застосування інноваційного косметологічного методу – карбокситерапії та його полівалентного механізму фармакодинаміки. Представлені результати роботи з оцінки раціональності фармакотерапії хворих на хронічну ІХС у середньостатистичному закладі охорони здоров'я України. Представлені матеріали з доклінічного вивчення нових лікарських засобів – препарату «Дермабін», композиційного засобу на основі комплексу германію з нікотиновою кислотою, настойки яглиці звичайної, перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону, тетрапептиду acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-amide (КК-1). Висвітлені аспекти аналітичної діагностики отруєнь мілнаципраном для застосування у судовій токсикології.

Для науковців, лікарів, провізорів, клінічних провізорів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол № 3 від 30.11.2016 р.)

Журнал «Клінічна фармація» включений до затвердженого МОН України переліку наукових фахових видань України для опублікування результатів дисертаційних робіт з фармацевтичних та медичних наук (Наказом Міністерства освіти і науки України №793 від 04.07.2014 р. поновлений в Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук)

Журнал «Клінічна фармація» входить до реферативної бази даних Національної бібліотеки України ім. В.І.Вернадського, Українського реферативного журналу «Джерело», Chemical Abstracts Service (USA), ВИНИТИ РАН та індексується у наукометричних базах Index Copernicus та eLIBRARY.RU.

ISSN 1562-725X

©Національний фармацевтичний університет, 2016

Клінічна фармакологія та фармакотерапія



UDC 615.32:616.34-008.89:616-08

THE BASIC APPROACHES TO PHARMACOTHERAPY OF HELMINTHIASES AND PROSPECTS OF PHYTOMEDICINES DEVELOPMENT FOR THEIR TREATMENT

K.V.Tolochko, L.I.Vishnevska

National University of Pharmacy

Key words: helminthosis; pharmacotherapy; phytotherapy; medicinal plant raw material

Parasitic infections are one of the most acute and urgent problems of modern global society. The fact that most cases of helminthiases of the digestive system falls on children of the preschool and early school age is of particular relevance. Pharmacotherapy of helminthoses of the digestive system involves the preparatory stage, causal treatment and elimination of complications of the past disease. It is important to observe the diet. Foreign treatment standards provide two stages of treatment: elimination of helminths (medicines based on mebendazole, albendazole, thiabendazole, niclozamine, praziquantel) and elimination of complications of the past disease. In addition, non-pharmacological treatment is recommended, it includes good nutrition and personal hygiene. The domestic market of antihelmintics is represented by drugs based on praziquantel, mebendazole, albendazole, piperazine, pyrantel, levamisole, and one drug in the form of medicinal plant raw material – tansy flowers. Most of these medicines are produced abroad (57.9%). The age limits vary from the 6th months to 14 years. The price proposals on antihelmintic medicines vary depending on the dose, type of a dosage form and producer. The folk medicine offers a variety of prescriptions for treating helminthoses based on medicinal plants. On the basis of the analysis of the folk medicine formulations 11 medicinal plants have been identified as promising for creation of the complex phytomedicine with the antihelmintic activity.

Nowadays, parasitic infections are one of the most acute and urgent problems of the society. According to the World Health Organization approximately 1.2 billion people are infected with parasitic infections each year.

According to the recent findings helminthosis affect all, without exception, age groups. However, children are significantly more likely to become infected with helminths due to the lack of high-grade hygienic skills, and some studies prove greater sensitivity of the child's body to development of helminthiases since penetration of eggs or cysts of worms in the human body does not lead to development of helminthosis in all cases [4, 5, 15].

The share of children helminthoses of the digestive system is 92.3% of the cases of enterobiosis, 71.1% – ascariasis, 61.5% – trichocephalosis and 66.2% – toxocariasis. Children of the preschool and primary school age are the most susceptible to helminth infections, children aged 2-10 years are the most susceptible to helminthosis [8, 15, 17].

Helminths are divided into roundworms (nematodes), tapeworms (cestodes) and flukes (trematodes). Potential routes of helminth infection include faecal-oral, direct contact and transmissive [6].

It is known that the larvae and eggs of helminths when in contact with the human body orally are exposed to enzymes and nonspecific protection factors, the gastric juice and local immunity of the intestines, and it usually causes their death. But when weakening of the body's defences larvae and eggs are able to penetrate into the intestine and grow to adult forms [8].

The clinical picture of the disease depends on many factors, including duration and intensity of helminthic infestations and the general condition of a patient. As a rule, the helminthiasis symptoms are nonspecific and varied. In many respects this diversity of clinical manifestations is associated with a huge list of potential pathogens: there are about 70 species of helminths in Ukraine of more than 250. Disorders of the hepatobiliary system and the gastrointestinal tract in general are the most often [8, 18].

The main phases of the clinical course of intestinal helminthoses are:

1. Acute. It manifests with common allergic and toxic reactions.
2. Latent. Usually it is not accompanied by clinical symptoms.
3. Chronic. Clinical manifestations are individual in nature.
4. Complications [6].

Making an accurate diagnosis followed by the proper treatment is possible only on the basis of the laboratory diagnosis data. Usually feces, urine, duodenal contents, bile, perianal and rectal mucus, and blood are examined. It is also important to study the status of the patient's immune system as the nature of the immune response is determined by morphological and biological characteristics of each species of helminth. In a specific immune response circulating antibodies of classes IgG, IgM, IgE and IgA are involved. The IgE index increases significantly since it is the exact antibody

K.V.Tolochko – PhD of Pharmacy, associate professor of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs of the National University of Pharmacy (Kharkiv)

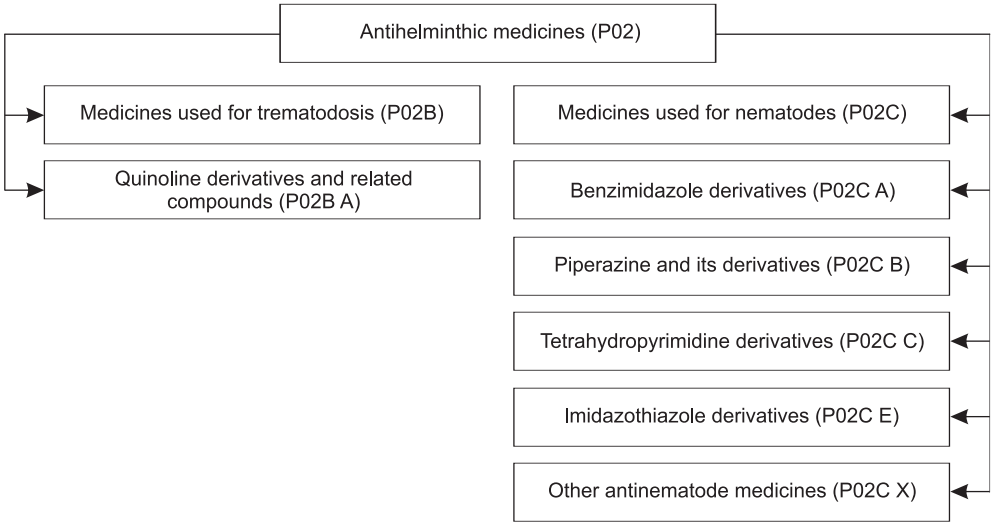


Fig. The ATC classification of anthelminthic medicines

class, which together with eosinophils is the main defence mechanism of human body from helminthic invasion [6, 8, 16].

Pharmacotherapy of helminthosis usually consists of the preparatory stage, causal treatment and correction of the consequences and complications of recent helminthosis. Often the preparatory stage requires intake of antihistamines. It is also important to follow the rules of a balanced diet, the diet No. 4 is recommended [6, 8].

Foreign experience in the treatment of helminthiases provides two goals of pharmacotherapy: elimination of helminths and elimination of the disease complications (anemia, metabolic disorders, etc.). The therapy with medicines (the level of evidence: B) on the basis of mebendazole, albendazole, thiabendazole, niclosamine, praziquantel is recommended. In addition, non-pharmacological treatment is recommended; it includes good nutrition and personal hygiene. It should be noted that any phytomedicines or herbal therapy as a whole are not mentioned in the US and British guidelines for helminth pharmacotherapy [19-21]. It is also indicated that the existing medicines can-

Table 1

Antihelminthic medicines

Medicinal substance	ATC-code	Name of the medicine	Manufacturer (country)	Age limits
Praziquantel	P02B A01	Biltricid®	Bayer Pharma (Gemany)	From 4 years
Mebendazole	P02B A01	Vermoxum	Gedeon Richter (Romania)	From 2 years
		Vermoxum®	Janssen – Cilag SpA (Italy)	From 2 years
Albendazole	P02B A03	Aldazol	Kiev Vitamin Plant (Ukraine)	From 3 years
		Zentel™	GlaxoSmithKline Export	From 3 years
		Angelmin	Agrofarm Ltd (Ukraine)	From 3 years
		Vorrmil	Mili Healthcare (The United Kingdom)	From 2 years
Piperazine	P02C B01	Piperazine adipate	CPP Lugansk JSC (Ukraine)	From 4 years
		Piperazine adipate-Darnitsa	Darnitsa PSC (Ukraine)	From 4 years
Pyrantel	P02C C01	Helmintox	Lab. Innotech International (France)	From 6 months
		Nemotsid™	IPCA (India)	From 6 months
		Pyrantel	Bravo Healthcare Ltd. (India)	From 6 years
		Pyrantel Polpharma	Medana Pharma S. A. (Poland)	From 6 months
		Pyrantel suspension	Kusum Healthcare (India)	From 6 months
		Pyrante; tablets	Kusum Healthcare (India)	From 6 years
		Pyrantel-VISHFA	Zhytomyr PF LLC (Ukraine)	From 6 months
Levamisole	P02C E01	Dekaris	Gedeon Richter	From 3 years
		Levamizole-Zdorovie	Zdorovye Co., Ltd (Ukraine)	From 14 years
Other medicines	P02C X10**	Tansy flowers	Lektravy JSC (Ukraine)	From 12 years

not be used in pregnant women, nursing mothers and children under the age of 2 years.

Antihelmintic medicines must meet the following requirements:

- high efficiency;
- a wide range of actions;
- the absence of the resorptive effect, the harmful effect on human organs and tissue;
- a rapid clearance from the body;
- the absence of cumulation.

Antihelmintic medicines should provide the ovicidal (destroy eggs), larvicidal (destroy larvae) and wormicidal (destroy adult worms) action [6, 17].

In order to study the prospects of developing new domestic medicines to treat helminthosis on the basis of the medicinal plant raw material the main groups of antihelminthic medicines of the officinal medicine, as well as the medicinal plant raw material used in the folk medicine were analyzed.

The analysis of medicines presented at the Ukrainian pharmaceutical market to treat helminthoses was conducted on the basis of the data given in the compendium on-line and the Reference book of medicines of Ukraine [7, 10].

The ATC classification of antihelminthic medicines is given in Figure.

The group of anthelminthic medicines includes 19 medicines (Table 1).

As it is seen from Table 1, 11 out of 19 medicines are manufactured abroad (57.9%), whereas only 8 drugs – in Ukraine (42.1%). However, only one drug (5.3%) is of the natural origin.

The age limits vary from 6 months to 14 years. Thus, the lowest age limit from 6 months is presented with 5 medicines (26.3%), from 2 years it is allowed to take 3 medicines (15.8%), from 3 years – 4 medicines (21%), from 4 years – 3 medicines (15.8%), from 6 years – 2 medicines (10.5%), from 12 years – 1 medicine (5.3%), from 14 years – 1 medicine (5.3%).

Price offers for these medicines vary (Table 2). The study was carried out based on the price at http://medbrowse.com.ua/ site database with price offers for Kharkiv and the Kharkiv region, including Internet pharmacies offers with delivery from other regions of Ukraine (as of 06.15.2016).

Table 2

Price offers on antihelminthic medicines

Name of the medicine	The number of price offers	The lowest price, UAH	The highest price, UAH
Aldazol	153	42.31	61.00
Angelmin	66	29.39	43.00
Biltritsid®	79	248.02	346.86
Vermoxum	239	30.73	108.58
Vormil	443	33.00	160.12
Gelmintoks	340	40.40	90.51
Dekaris	321	52.45	98.08
Zentel ™	274	29.97	59.04
Levamisole-Zdorovye	64	12.70	20.12
Nemozol	5	200.00	287.26
Tansy flowers	138	6.32	27.08
Piperazine adipate	55	3.81	6.13
Pyrantel	377	10.35	145.00

As can be seen from the above data, price offers have significant fluctuations. These fluctuations depend on the dose, the dosage form and the availability of several manufacturers. Further, more in-depth market research of antihelmintic drugs is planned in order to calculate the average cost of treatment.

The main side effects of the digestive system, the central nervous system and allergic reactions of some active substances of antihelmintic medicines are presented in Table 3 [18].

In the folk medicine there are a lot of prescriptions to treat the different types of worms. Based on the analysis of the folk medicine formulations 11 medicinal plants have been identified as promising for creation of the complex phytomedicine with the antihelmintic activity (Table 4) [1-3, 9, 11-15].

Table 3

The main side effects of some antihelmintic medicines

Side effects	Medicines of					
	Piperazine	Mebendazole	Levamisole	Pyrantel	Praziquantel	Albendazole
Nausea	+	+	+	+	+	+
Vomiting	+	+	+	+	+	+
Pain in the epigastrium	+	+	+	+	+	+
Diarrhea	+	+	+	+		+
Allergy	+	+	+	+		+
Dizziness	+		+	+	+	+
Headache	+	+	+	+	+	+
Impaired hepatic function		+		+	+	+
Fever			+		+	
Drowsiness				+	+	+

Table 4

The medicinal plant raw material with the antihelmintic activity

The medicinal plant raw material, its Latin name	The main groups of active substances	Pharmacological activity	The mechanism of action on helminths	Regulatory documents
1	2	3	4	5
Tansy flowers *Flores Tanaceti vulgaris*	Steroids (β-sitosterol, campesterol, cholesterol), terpenoids (α-amyrin, β-amyrin, sesquiterpene lactones), essential oil (β-thujone, camphor, α-pinene, borneol)	Antihelmintic, carminative, antispasmodic; stimulates peristalsis, etc.	Paralyzes the central nervous system of the helminth causing its death	Herbal Medicines, 3rd ed. / J.Barnes, L.A.Anderson, J.D.Phillipson. – London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2007. – P. 572-573
Artemisia Cina flowers *Flores Artemisii cini*	Santonin essential oil (cineole, d, 1-a-pinene, terpinene, and 1-terpineol, terpinenol, etc.), a sesquiterpene alcohol – sesquiartemisol, betaine, choline, bitter substances and dyes, acetic and malic acid	Antihelmintic, antibacterial, anti-inflammatory, analgesic, irritating and distracting in rheumatism and neuralgia, etc.	Causes convulsive contraction of nematode muscles, as a result they lose their ability to be fixed to the intestinal wall	Государственная фармакопея СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 1990. Вып. 2
Pumpkin seeds *Semen Cucurbitae*	Fatty oil, squalene, phytosterols (spinasterol, avenasterol, ergosterol), fatty acids (linoleic, oleic)	Antihelmintic, anti-androgenic, anti-inflammatory; an inhibitor of 5α-reductase, etc.	Changes the motor activity of the helminth, at first causing relaxation, and then the contraction of muscles	WHO monographs on selected medicinal plants. – Vol. 4. – Italy: Salerno-Paestum, 2005. – P. 83-91
Onion bulbs *Bulbus Allii Cepae*	Alliin derivatives, essential oils, vitamins C, B_1, carotenoids, sugars	In diarrhea and intestinal atony; reduces platelet aggregation; enhances fibrinolysis; antiseptic, etc.	–	WHO monographs on selected medicinal plants. – Vol. 1. – Geneva: WHO, 1999. – P. 5-15
Onion sativum (garlic) bulb *Bulbus Alii sativi*	Sulphur-containing substances, sulphates (allicin, vinyldithiin, sulphides)	Bactericidal, bacteriostatic, antithrombotic, hypoglycemic, lipid-lowering, antihypertensive, diaphoretic, expectorant, antineoplastic	The antibiotic action, including that for helminths; allicin can modify the thiol groups in proteins, and it leads to inactivation / activation of different regulatory proteins that are responsible for intracellular signalling, cell-cell communication and cell division	WHO monographs on selected medicinal plants. – Vol. 1. – Geneva: WHO, 1999. – P. 16-32

Continuation of the Table 4

1	2	3	4	5
Male fern rhizome *Rhizomatis Dryopteris Filicis-maris*	Floroglucides (aspidinol, baspidin), filix acid, tannins, triterpenoids, vitamins, higher aliphatic alcohols, higher fatty acids and their esters	Antihelmintic, antibiotic	Muscle poison. It causes paralysis of the muscles of the helminth and disturbes its fixation to the intestinal wall	Dryopteris filix-mas (L.) Schott is an accepted name. The Plant List (2010). Version 1. Published on the Internet; http://www.theplantlist.org/. Royal Botanic Gardens, Kew and Missouri Botanical Garden (2010)
Aspen bark *Cortex Populi tremulae*	Simple phenols, phenolic glycosides, benzoic acid derivatives, coumarin derivatives, quinic and cinnamic acids, flavonoids, catechins, macro- and microelements, fatty acids, vitamins	Antihelmintic (opisthorchiasis), anti-inflammatory, antimicrobial, antitussive, choleretic	Penetrates through the cuticle of the helminth, causing its death	–
Clove buds *Gemmae Eugenii aromaticae*	Essential oil, mono- and sesquiterpenoids, flavonoids, tannins, steroids	Antiparasitic, antiseptic, tonic, carminative; stimulates digestion	–	–
Elecampane rhizome and roots *Rhizomatis cum radicibus Inuli helenii*	Inulin, mucus, terpenoids (β-sitosterol, stigmasterol), essential oil (alantolactone, azulene)	Antihelmintic, sedative; affects the blood glucose level; bactericidal, fungicidal, muscle relaxant	Causes spasmodic muscular action of helminths	Herbal Medicines, 3rd ed. / J.Barnes, L.A.Anderson, J.D.Phillipson. – London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2007. – P. 240-242
Ginger rhizome *Rhizoma Zingiberi officinalis*	Zingiberene, starch, camphene, linalool, gingerine, phellandrene	Analgesic, anti-inflammatory, wound healing, antispasmodic, antibacterial, antihelmintic, a mild laxative	–	Herbal Medicines, 3rd ed. / J.Barnes, L.A.Anderson, J.D.Phillipson. – London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2007. – P. 293-208
Saussure purple loosestrife herb *Herba Saussureae salicifoliae*	Tannins, sesquiterpene lactones (yanerin, cynaropicrin), flavonoids (apigenin, quercetin), coumarin (esculetin), alkaloids (sossyurin)	Antihelmintic, antitumor, antibacterial	Destroys the integrity of the outer cell membrane of the helminth and causes its death	–

The pharmaceutical company Mili Healthcare (the United Kingdom) proposed the medicine Votmil Phyto, which is composed of kamala (*Mallotus philippinensis*), false black pepper (*Embelia ribes*), flame of the forest (*Butea frondosa*), golden shower tree (*Cassia fistula*), nut grass (*Cuperus rotundum*), babchi (*Psoralia corylifolia*), celery (*Apium graveolens*), gardenia (*Gardenia gummifera*), caraway (*Carum carvi*), wrigthia (*Holarrhena antidysenterica*), pomegranate (*Punica granatum*), turmeric (*Curcuma longa*), emblic (*Emblica officinalis*). Of them 9 medicinal plants (kamala, false black pepper, golden shower tree, babchi, celery, gardenia, caraway, wrigthia) have antihelmintic properties. The most of the plants presented are not typical for Ukraine, and it makes impossible to use them as the medicinal plant raw material for developing domestic herbal medicines with the antihelmintic activity.

Therefore, it can be concluded about the relevance of development of medicines based on the medicinal plant raw material for treating helminthoses. These medicines should provide the complex antihelmintic action, have low toxicity, good tolerability, and do not cause allergic reactions. Creation of herbal medicines to treat helminthoses is of particular current interest in pediatrics since most medicines of the synthetic origin have many side effects, contraindications for use in children.

CONCLUSIONS

1. The characteristics of helminth infections of the digestive system as one of the most common diseases in the world are presented. The main approaches to the pharmacotherapy of helminthoses, including foreign recommendations, and the basic requirements for antihelmintic medicines have been studied.

2. The range of antihelmintic medicines represented at the domestic pharmaceutical market has been analyzed. It has been determined that medicines of the synthetic origin (94.7%) and of foreign production (57.9%) dominate. The age limits of this group of medicines vary from the 6th months to 14 years. The price proposals on antihelmintic medicines have been also studied.

3. The basic groups of active substances, their pharmacological effects and the mechanism of action of medicinal plants commonly occurring in the folk medicine formulations on helminths have been studied.

REFERENCES

1. *Бородіна Н.В., Ковальов С.В. // Фармаком. – 2003. – №4. – С. 32-36.*
2. *Бычкова Н.К. Противоописторхозные свойства экстракта коры осины: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1990.*
3. *Бужак О.Н., Лепехин А.В., Саратиков А.С. и др. // Сибирский журн. гастроэнтерол. и гепатол. – 2001. – №11. – С. 48-55.*
4. *Гельмінтози – чи є актуальною ця проблема? [Електронний ресурс]. / Режим доступу : http://www.gvkg.kiev.ua/index.php/informatsiia-dlia-khvorykh-fiz/778-helmintozy-chy-ie-aktualnoiu-tsia-problema*
5. *Глисти – шкідливі «квартиранти» людини [Електронний ресурс]. Режим доступу : http://www.rouoz.gov.ua/health/prevention/?sid=32*
6. *Горленко О.М., Поляк-Товт В.М., Поляк М.А. // Проблеми клінічної педіатрії. – 2013. – №2 (20). – С. 10-14.*
7. *Довідник лікарських засобів України (01.04.2013) [Електронний ресурс]: МОЗ України Деп. фармац. діяльності. – К.: CD-вид-во «Інфодиск», 2004. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM) : кольор. ; 12 см. – (Довідник лікарських засобів України (01.04.2013). – Систем. вимоги: ЦП: 1 Гц чи потужніший; Оперативна пам'ять: 64 Мб і більше; відеокарта: VGA і вище. – Назва з титул. екрану.*
8. *Єршова І.Б., Осичнюк Л.М., Мочалова Г.О. // Перинатол. и педиатрия. – 2013. – №2 (54). – С. 125-131.*
9. *Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин: Підруч. для фармац. ВНЗ і фак.-тів / За ред. В.М.Ковальова. – Х. : «Прапор», Вид-во НФАУ, 2000. – 703 с.*
10. *Компендиум. Лекарственные препараты [Электронный ресурс]. Режим доступа : http://compendium.com.ua/*
11. *Курочка Д. // Современная фармация. – 2012. – №8. – С. 39-41.*
12. *Онишків О.І., Ковальов С.В., Бородіна Н.В., Грошовий Т.А. // Фармац. часопис. – 2009. – №3. – С. 16-21.*
13. *Орловецкая Н.Ф., Яременко В.А., Гарбуз А.Е. // Современная фармация. – 2012. – №6-7. – С. 42-44.*
14. *Рассыпнова С.С., Турецкова В.Ф., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. // Раст. ресурсы. – 2010. – №3. – С. 103-108.*
15. *Самура Б.А., Бабак О.Я., Колесник Ю.М. и др. Фармакотерапия: Учеб. для студ. вузов: 4-е изд., перераб. и доп. / Под ред. Б.А.Самуры. – Х.: Золотые страницы, 2010. – 800 с.*

16. *Стибель В.В., Сварчевський О.А., Данко М.М., Соболта А.Г. // Науковий вісник ЛНУВМБТ ім. С.З.Ґжицького. – 2011. – Т. 13, №4 (50), Ч. 1. – С. 430-433.*
17. *Шадрін О.Г., Ковальчук А.А., Дюкарева С.В., Полковниченко Л.М. // Современная педиатрия. – 2015. – №8 (72). – С. 88-91.*
18. *Щекина Е.Г. // Провизор. – 2007. – №12. [Електронний ресурс]. Режим доступу : http://www.provisor.com.ua/archive/2007/N12/gelmintoza.php?part_code=62&art_code=5986*
19. *Abbas A., Newsholme W. // Prescriber, March 19. – 2009. – P. 31-41.*
20. *Clinical Guidelines. Diagnosis and treatment manual. – Médecins Sans Frontières, 2013. – P. 334.*
21. *Standard Treatment Guidelines, 6th ed. – Ghana National Drugs Programme (GNDP), 2010. – P. 375-501.*

ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ГЕЛЬМІНТОЗІВ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ФІТОПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЇХ ЛІКУВАННЯ

К.В.Толочко, Л.І.Вишневська

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: гельмінтози; фармакотерапія; фітотерапія; лікарська рослинна сировина

Паразитарні інфекції є однією з найбільш гострих і актуальних проблем сучасного світового суспільства. Про особливу актуальність проблеми свідчить той факт, що більшість випадків захворювання на гельмінтози системи травлення припадає на дітей дошкільного та молодшого шкільного віку. Фармакотерапія гельмінтозів системи травлення передбачає підготовчий етап, етіотропне лікування та усунення ускладнень перенесеного захворювання. При цьому важливо дотримуватися дієти. Зарубіжні стандарти лікування передбачають два етапи лікування: знищення гельмінтів (препарати на основі мебендазолу, альбендазолу, тіабендазолу, ніклозаміну, празіквантелу) та усунення ускладнень перенесеного захворювання. Додатково рекомендується нефармакологічне лікування, яке полягає в забезпеченні повноцінного харчування і дотриманні правил особистої гігієни. Вітчизняний ринок протигельмінтних препаратів представлений лікарськими препаратами на основі празіквантелу, мебендазолу, альбендазолу, піперазину, пірантелу, левамізолу і одним препаратом у вигляді лікарської рослинної сировини – квіток пижмо. Більшість препаратів цієї групи виробляється за кордоном (57,9%). Вікові обмеження варіюють від 6 міс. до 14 років. Цінові пропозиції на протигельмінтні препарати коливаються в залежності від дозування, виду лікарської форми і виробника. Народна медицина пропонує безліч рецептів для боротьби з гельмінтозами на основі лікарської рослинної сировини. На підставі проведеного аналізу прописів народної медицини визначено 11 лікарських рослин, які є перспективними для створення комплексного фітопрепарату з протигельмінтною активністю.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ГЕЛЬМИНТОЗОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ФИТОПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Е.В.Толочко, Л.И.Вишневская

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: гельминтозы; фармакотерапия; фитотерапия; лекарственное растительное сырье

Паразитарные инфекции являются одной из наиболее острых и актуальных проблем современного мирового общества. Особую актуальность проблемы подчеркивает тот факт, что большинство случаев заболевания гельминтозами системы пищеварения припадает на детей дошкольного и младшего школьного возраста. Фармакотерапия гельминтозов системы пищеварения предусматривает подготовительный этап, этиотропное лечение и устранение осложнений перенесенного заболевания. При этом важно соблюдать диету. Зарубежные стандарты лечения предусматривают два этапа лечения: уничтожение гельминтов (препараты на основе мебендазола, альбендазола, тиабендазола, никлозамина, празиквантела) и устранение осложнений перенесенного заболевания. Дополнительно рекомендуется нефармакологическое лечение, которое заключается в обеспечении полноценного питания и соблюдении правил личной гигиены. Отечественный рынок противогельминтных препаратов представлен лекарственными препаратами на основе празиквантела, мебендазола, альбендазола, пиперазина, пирантела, левамизола и одним препаратом в виде лекарственного растительного сырья – цветками пижмы. Большинство препаратов данной группы производится за рубежом (57,9%). Возрастные ограничения варьируют от 6 мес. до 14 лет. Ценовые предложения на противогельминтные препараты колеблются в зависимости от дозировки, вида лекарственной формы и производителя. Народная медицина предлагает множество рецептов для борьбы с гельминтозами на основе лекарственного растительного сырья. На основании проведенного анализа прописей народной медицины определено 11 лекарственных растений, которые являются перспективными для создания комплексного фитопрепарата с противогельминтной активностью.

Address for correspondence:
4, Valentynivska str., Kharkiv, 61168, Ukraine.
Tel. (97) 708-82-57. E-mail: tolochko.kv@gmail.com.
National University of Pharmacy

Received in 10.10.2016

УДК 616.12-008: 615.036.8

ВІДМІННОСТІ АНТИТРОМБОЦИТАРНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ

І.А.Зупанець, О.Є.Запровальна*, Є.Ф.Грінцов, І.А.Отрішко

Національний фармацевтичний університет
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»*

Ключові слова: антитромбоцитарна терапія; ацетилсаліцилова кислота; аспіринорезистентність; ішемічна хвороба серця

DIFFERENCES OF THE ANTIPLATELET TREATMENT WITH ACETYLSALICYLIC ACID

I.A.Zupanets, O.Ye.Zaprovalna*, Ie.F.Grintsov, I.A.Otrishko

National University of Pharmacy, SI "National Institute of Therapy named after L.T.Malaya of the NAMS of Ukraine"*

Key words: antiplatelet therapy; acetylsalicylic acid; aspirin resistance; ischemic heart disease

According to the statistical forecasting the cardiovascular mortality will be 25 million cases per year in 2020. Therefore, the search for effective ways to treat and prevent cardiovascular diseases is the primary objective of the current medicine. It has been shown that one of the main groups of drugs that positively affect the duration and quality of life, are antiplatelet agents. Acetylsalicylic acid is an antiplatelet agent that is most widely used for both the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. This article discusses the problems of aspirin resistance, possible ways to improve the efficacy and safety of acetylsalicylic acid therapy, the impact of gender on its effectiveness, and others. There is the need for further development of methods for determining the mechanisms of formation of sensitivity and the rational prescription and correction of the therapy with acetylsalicylic acid.

Запобігання процесам тромбоутворення, підвищення активності антитромбоцитарної терапії – одні з невирішених проблем у лікуванні загострень ішемічної хвороби серця (ІХС) [1, 5, 7, 23].

Тромбоутворення на поверхні дестабілізованої атеросклеротичної бляшки є причиною не лише гострих ситуацій. Достатня кількість розривів бляшок: у 10% випадків, а при цукровому діабеті і більше, ніж у 20% протікають асимптомно з наступним утворенням інтрамуральних тромбів. Це призводить до прогресування стенозів, а тромб, що утворюється, за певних умов може швидко зменшити просвіт артерії аж до повної її оклюзії і стати причиною гострої коронарної недостатності, ішемічного інсульту, порушення мезентеріального кровообігу або критичної ішемії кінцівки.

Патогенетичний взаємозв'язок процесів атерогенезу і тромбоутворення дозволив сформулювати теорію атеротромбозу, де ключова роль приділяється тромбоцитам [2]. Вони першими реагують на розрив атеросклеротичної бляшки і становлять основу для формування артеріального тромба. При цьому Theilmeier G. зі співавт. в одному зі своїх досліджень показав, що адгезія тромбоцитів до ушкоджених ділянок ендотелію спостерігається раніше, ніж ці ділянки можуть бути виявлені. Однак молекулярні механізми, відповідальні за активацію тромбоцитів при атеросклерозі, досі ще перебувають на стадії вивчення [2].

За сучасними уявленнями роль тромбоцитів не обмежується особистою участю в первинному гемостазі. Будучи найменшими за розміром форменими елементами крові і являючи собою без'ядерні фрагменти цитоплазми мегакаріоцитів, тромбоцити мають безліч функцій і складний метаболізм. Середня тривалість життя тромбоцитів складає близько тижня (6,9 ± 0,3 дні). У мембрані тромбоцитів локалізована безліч рецепторів, з яких 5 типів глікопротеїнових рецепторів (GP I, GP II, GP III, GP IV, GP V), рецептори до колагену, тромбіну, аденозиндифосфату (АДФ), катехоламінів, серотоніну, тромбоксану A_2 ($ТхА_2$), факторів активації тромбоцитів, Fc-фрагменту імуноглобулінів, компонентів комплементу, інсуліну, α-адренорецептори, рецептори до ендотеліну, а також рецепторо-подібних протеїнів, що зв'язують і утримують на поверхні тромбоцитів комплекси факторів згортання та інтегринів, що беруть участь у клітинній адгезії.

Пускову роль у процесі активації тромбоцитів найчастіше відіграють порушення цілісності судинної стінки як ре-

І.А.Зупанець – доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.Є.Запровальна – канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України» (м. Харків)

зультат травми або внаслідок ушкодження капсули атеросклеротичної бляшки (ерозія, тріщина, розрив), що є причиною прогресування ІХС. Різні незалежні медіатори ($ТхА_2$, АДФ, серотонін, адреналін, тромбін), з'єднуючись із відповідними тромбоцитарними рецепторами, викликають каскад внутрішньоклітинних реакцій, що ведуть до активації адгезованих тромбоцитів і процесу їхньої агрегації. Важливу роль серед факторів, що вивільняються, відіграють АДФ і $ТхА_2$, які з'єднуючись із відповідними рецепторами на неадгезованих тромбоцитах, активують їх, рекрутуючи тим самим у місце ушкодження. У результаті взаємодії тромбоцитарних і плазмових факторів у зоні гемостазу утворюється тромбін, що навіть у невеликих дозах тригерно підсилює процес агрегації.

Локальна продукція та/або звільнення таких агоністів, як тромбін, $ТхА_2$, АДФ викликає конформаційні зміни у тромбоцитарних мембранних рецепторах GP IIb/IIIa, які потім опосередкують фінальний та облігантний етап агрегації тромбоцитів, стаючи функціональним рецептором для таких адгезивних молекул, як фібриноген, фібронектин, вітронектин. Приєднання фібриногену до GP IIb/IIIa рецепторів знаменує фінальний етап агрегації тромбоцитів.

Арахідонова кислота та АДФ представляють відправні точки двох головних шляхів, що ведуть до агрегації тромбоцитів і тромбозу та є місцем дії основних груп антиагрегантів.

Таким чином, існують різні шляхи агрегації тромбоцитів, але ще не з'ясовано, який з них є початковим і більш важливим.

При атеросклерозі змінюється не тільки активність тромбоцитів, але і їх морфофункціональні властивості. Грунтуючись на цій теорії, Tsiara S. зі співавт. вважають, що тромбоцити можуть бути предиктором прогресування коронаросклерозу [2].

Ще одна теорія зв'язує загострення перебігу ІХС зі зміною стану тромбоцитів. У міру прогресування коронарної хвороби відбувається виснаження їхніх гранул: у плазмі підвищується рівень тромбоцитарних факторів при одночасному зниженні їх у тромбоцитах, особливо розчинних молекул адгезії.

Тривале руйнування тромбоцитів веде до утворення великої кількості мегакаріоцитів, що володіють більшим гемостатичним потенціалом, ніж звичайний тромбоцит. Дослідження McGill D.A. виявило, що пацієнти з ІХС мають більші розміри тромбоцитів і підвищену агрегаційну відповідь на різні стимули, особливо адреналін і тромбін, причому збільшення ступеня агрегації служить маркером виразності атеросклеротичного ушкодження, що підтверджує роль тромбоцитів в утворенні локальних обструктивних ушкоджень коронарних артерій і гострих коронарних випадків. A J.Martin висунув теорію, відповідно до якої саме мегакаріоцити з їх підвищеною функціональною активністю, а не надрив покришки бляшки є можливою причиною тромбоутворення в коронарних артеріях, що підтверджує проведене ним проспективне дослідження [2].

Агрегація – механізм швидкого реагування. Саме цим пояснюються високі концентрації фібриногену в крові і щільність GPIIb/IIIa на поверхні тромбоцитів. Якби в стані «спокою» рецептор мав високу спорідненість до фібриногену і фактора Вілебранда, то тромбоутворення було б безперервним. Але в здоровій судині через відсутність агентів, що активують тромбоцити, цього не відбувається. Дані фактори виділяються лише при ушкодженні судинної стінки й у більшості випадків пов'язані з надзвичайно високою тромбогенністю вмісту атеросклеротичної бляшки.

Таким чином, тромбоцитарний гемостаз є одним з найважливіших учасників атерогенезу від виникнення атеросклеротичних ушкоджень до розвитку атеротромботичних ускладнень. Вивчення цих процесів відкриває нові можливості профілактики і лікування ІХС.

Проблема профілактики та лікування атеротромботичних ускладнень давно й активно обговорюється провідними спеціалістами кардіологічного співтовариства. Результатом цих обговорень стали опубліковані ще в 2004 р. рекомендації Американської колегії лікарів (The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines) і Європейського кардіологічного товариства (Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the ESC), в яких викладаються основні принципи проведення антитромботичної терапії [9, 10, 24]. Домогтися максимального ефекту в запобіганні атеротромбозу при мінімальному ризику розвитку кровотеч – основна мета антитромботичної терапії.

Найбільш добре вивченим і широко розповсюдженим антиагрегантом є ацетилсаліцилова кислота (АСК, аспірин). Ацетилсаліцилова кислота є антитромбоцитарним препаратом, що найбільш широко використовується як для первинної, так і для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань [6, 33]. У пацієнтів з високим судинним ризиком, які приймали аспірин, відзначено 34%-е зниження частоти нефатального інфаркту міокарда (ІМ), 25%-е зниження нефатального інсульту і 18%-е зниження летальності від усіх причин [11].

АСК реалізує свій ефект шляхом пригнічення ЦОГ-1-опосередкованого утворення $ТхА_2$, клінічним наслідком якого є зниження відносного ризику смерт-

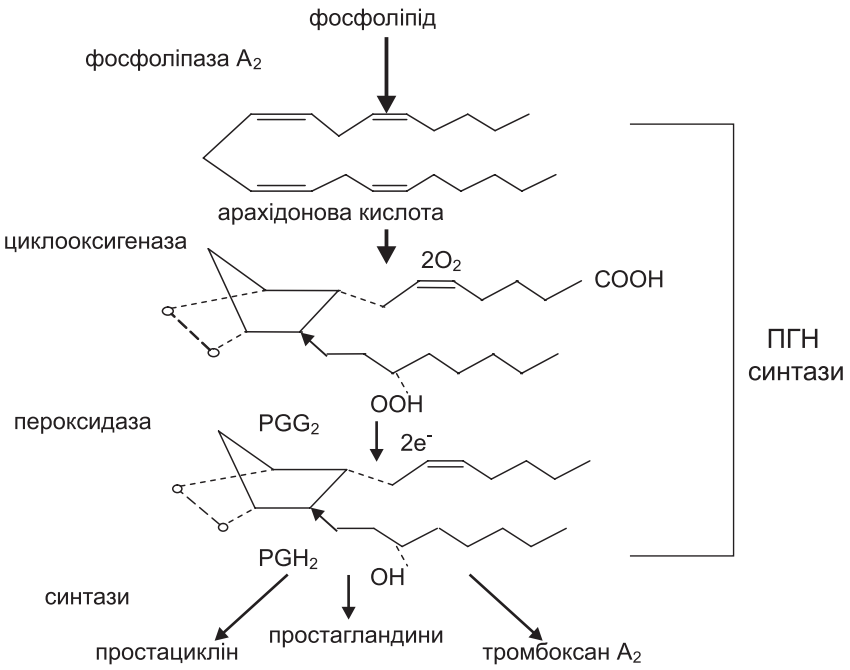


Рис. Метаболічні шляхи біосинтезу простаноїдів [4]

ності від серцево-судинних захворювань.

Унікальність тромбоцитарної ЦОГ як мішені АСК та моделі для вивчення функції ЦОГ визначається тим, що:

- у тромбоцитах існує єдиний метаболічний шлях перетворення арахідонової кислоти за участю циклооксигенази на ПГН2, а потім під дією тромбоксансинтази на $ТхА_2$, потужний індуктор агрегації тромбоцитів (рис.);
- експресія індуцибельної форми ЦОГ-2, яка б могла стати альтернативним джерелом ПГН2, у тромбоцитах відсутня;
- через відсутність транскрипційного механізму в без'ядерних тромбоцитах необоротне пригнічення ЦОГ-1 запобігає індукції агрегації тромбоцитів через шлях АА протягом усього періоду життя тромбоцита (до 10 діб).

Однак вона впливає лише на один з багатьох механізмів активації тромбоцитів і далеко не завжди захищає від розвитку атеротромбозу. Усе більше з'являється робіт, у яких розглядається проблема резистентності до АСК [8]. Епідеміологічні дослідження показали, що малі (менше 160 мг/добу), середні (160-325 мг/добу) і високі (500-1500 мг/добу) дози аспірину чинять еквівалентні антитромбоцитарні ефекти. Оптимальним є дозування в 100 мг, що ефективно блокує синтез тромбоксану A_2 ($ТхА_2$) як у здорових добровольців, так і у хворих на ІХС і чинить меншу гастротоксичну дію на шлунково-кишковий тракт, знижуючи ймовірність розвитку геморагічних ускладнень. Проте залишаються розбіжності відносно першої дози препарату.

За результатами мета-аналізу, що включив у себе 287 досліджень і більше 130 тис. пацієнтів, аспірин у дозі (75-325 мг/добу) у пацієнтів з високим ризиком знижував відносний ризик судинної смерті на 25%, частоту нефатального інфаркту міокарда – на 33%, нефатального інсульту – на 25% [22]. У цілому найбільший ефект аспірину спостерігався в групі пацієнтів, які перенесли гострі судинні події протягом останніх 2 років, запобігання судинним подіям склало 36 випадків на 1000 пацієнтів, а серед пацієнтів високого ризику (стабільна стенокардія, миготлива аритмія, захворювання периферичних артерій) кількість відвернених судинних катастроф склала 22 на 1000 пацієнтів.

У кожній із цих категорій абсолютна користь від застосування антитромбоцитарних агентів істотно переважувала абсолютний ризик великих кровотеч (геморагічних ускладнень). Хоча в осіб з меншим ризиком судинних подій профіль користь/ризик такої превентивної стратегії менш визначений.

Результати застосування аспірину для первинної профілактики були не настільки переконливі. Як показав проведений метааналіз 6 проспективних рандомізованих контрольованих досліджень, що включали в сукупності 95456 хворих, ефективність аспірину мала істотні гендерні особливості. Так, застосування аспірину в 51342 жінок супроводжувалося достовірним зменшенням ризику суми серцево-судинних подій на 12%, інсульту на 17%, тоді як частота інфаркту міокарда (ІМ), серцево-судинна і загальна смертність у жінок, які одержували аспірин, істотно не відрізнялися від груп порівняння. У той же час застосування аспірину в 44114 чоловіків супроводжувалося достовірним зменшенням ризику суми серцево-судинних подій на 14%, ІМ на 32%, але ризик ішемічного інсульту в осіб, які отримували аспірин, був вищим на 69%, а серцево-судинна і загальна смертність у групах аспірину істотно не відрізнялися від груп порівняння. При цьому використання аспірину як у жінок (0,25%), так і у чоловіків (0,33%) супроводжувалося достовірним ($p<0,001$) збільшенням ризику великих кровотеч.

Ще один проведений метааналіз 4 досліджень з первинної профілактики дав підставу припустити, що лікування ас-

пірином безпечне та доцільне тільки при ризику коронарних подій, що складають або перевищують 1,5% на рік.

Таким чином, абсолютний ризик судинних ускладнень визначає користь від застосування аспірину: чим вище ризик судинних подій, тим доцільніше застосування аспірину.

Незважаючи на доведене необоротне пригнічення ЦОГ-1 аспірином in vitro, у частини пацієнтів, які приймали АСК, спостерігається знижена індивідуальна відповідь на АСК (так звана, «аспіринорезистентність» (АР)), що призводить до розвитку рецидивуючих тромбоемболічних судинних подій [3, 4, 12, 16, 18]. Один з можливих механізмів АР пов'язують з поліморфізмом гену, який кодує ЦОГ-1 (*PTGS1*), що може призводити до змін структури ферменту або регуляції його синтезу, передбачуваним наслідком якого є неповна супресія АСК тромбоцитарної ЦОГ-1.

Однак прийом аспірину не може повністю захистити організм від розвитку судинних катастроф. Більше того, при уважному вивченні проблеми у пацієнтів була виявлена різна чутливість до аспірину [13-15, 17, 19].

Саме термін «аспіринорезистентність» може містити в собі кілька понять (клінічна, біологічна, фармакологічна). Найчастіше під аспіринорезистентністю мають на увазі феномен кардіоваскулярних розладів у пацієнтів, які профілактично приймають аспірин [25].

У той же час Patrono зі співавт. підкреслює, що рецидиви судинних подій на тлі прийому АСК повинні бути визначені як нечутливість до лікування замість резистентності до аспірину [29] і, окрім того артеріальна тромботична подія у пацієнта може відбивати невдачу лікування в цілому, а не «резистентність» до аспірину. Клінічна невдача терапії аспірином може бути пов'язана не тільки з неефективним лікуванням атеротромбозу, але й з гострими судинними ситуаціями, в основі яких лежить емболічний (тромбоемболія, пухлини, клапанні протези та ін.) і запальний (артерії) характер ураження.

На теперішній час здійснено тільки два епідеміологічних дослідження поширеності «аспіринорезистентності», але вони носять описовий характер, що допускає різні тлумачення.

Автори підкреслюють необхідність проведення рандомізованих досліджень поширеності «аспіринорезистентності» і вважають, що в багатьох випадках стійкість до аспірину може бути викликана його неправильним використанням [32, 35].

На думку E.J. Topol резистентність до аспірину є актуальною проблемою охорони здоров'я, якій, на жаль, приділяється недостатня увага. Згідно з даними мультиваріаційного аналізу кількість тромбоцитів, вік, наявність серцевої недостатності та аспіринорезистентність незалежно асоціювалися з ризиком основних несприятливих випадків при тривалому спостереженні [31].

Існують вказівки на те, що основні несприятливі клінічні події при гострих коронарних синдромах, інсультах і транзиторних ішемічних атаках і захворюваннях периферичних артерій можуть бути передбачені на підставі деяких тестів на виявлення «резистентності» до аспірину. Однак у більшості досліджень число таких подій було незначним, тому потрібні додаткові дослідження. Стабільність резистентності до аспірину також не була встановлена.

Загальновідомо, що фармакокінетика аспірину відрізняється у чоловіків і жінок. Біодоступність ацетилсаліцилової кислоти вища у жінок, у них нижче кліренс цього лікарського препарату і більш тривалий період його напіврозпаду. У чоловіків аспірин проявляє більш виражений, ніж у жінок вплив на агрегацію тромбоцитів, що пов'язано з дією тестостерону. Однак до сих пір не встановлено, наскільки важливі такі гендерні відмінності для клінічної практики [20, 21, 34].

Проведені останнім часом дослідження виявили різницю ефекту від призначення АСК з метою первинної профілактики у чоловіків і жінок. Передумовами дослідження ефективності АСК у жінок стало те, що число подій у проведених раніше дослідженнях саме у жінок було незначним, що не дозволило отримати статистично значущі результати, а також існуючі дані щодо статевих відмінностей в метаболізмі саліцилатів [27]. Дані останніх досліджень, присвячених вивченню ролі аспірину в первинній профілактиці у здорових жінок, продемонстрували відсутність суттєвої ролі АСК для первинної профілактики серцево-судинних подій у жінок.

Пацієнти, що приймають антиагреганти, мають широку варіабельність відповіді, що відповідає нормальному розподілу. Клінічні наслідки даної варіабельності невідомі, але потенційно важливі. Клінічні дослідження повинні визначити, чи існує високий ризик тромботичних подій у пацієнтів з низькою чутливістю (низькою відповіддю) на різні антиагреганти і чи не мають пацієнти з вираженою відповіддю підвищеного ризику кровотечі. Якщо так, то в майбутньому можлива індивідуалізація антитромбоцитарної терапії, включаючи дозування антиагреганта, що однак вимагає можливості легкого і відтвореного визначення ступеня відповіді на лікування з використанням методу з доведеною здатністю передбачати клінічні події.

Резюмуючи вищевикладене, можна стверджувати, що наявність пропонованих підходів і

методик свідчить, з одного боку, про великий інтерес до розглянутої проблеми, а з іншого боку – про відсутність загальноприйнятого стандарту лікування ІХС. Тому подальша розробка методів визначення механізмів формування чутливості до аспірину та раціонального призначення і корекції терапії залишається актуальним завданням сучасної клінічної фармакології.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Грацианский Н.А. // Атеротромбоз. – 2010. – №1 (4). – С. 2-55.*
2. *Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Тромбоциты (физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, антитромбоцитарная терапия). – К.: Медкнига, 2011. – 240 с.*
3. *Лишневская В.Ю., Бодрецкая Л.А., Коберник Н.Н. и др. // УКЖ. – 2012. – №1. – С. 42-49.*
4. *Лишневская В.Ю., Бодрецкая Л.А., Коберник Н.Н. и др. // Тромбоз, гемостаз и реол. – 2012. – №2 (50). – С. 42-49.*
5. *Лутай М.І., Лисенко А.Ф. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії: Метод. рекоменд. Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України. – К., 2008. – 62 с.*
6. *Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И. и др. // Укр. мед. часопис. – 2011. – №1 (81). – С. 45-49.*
7. *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eht296*
8. *Angiolillo D.J., Bhatt D.L., Gurbel P.A., Jennings L.K. // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 103 (3 Suppl). – P. 40A-51A.*
9. *Baigent C., Blackwell L. // Lancet. – 2009. – Vol. 373, № 9678. – P. 1849-1860.*
10. *Antithrombotic Trialists Collaboration; Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.*
11. *Arazi H.C., Doiny D.G., Torcivia R.S. et al. // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 10. – P. 863-867.*
12. *Aydinalp A., Atar I., Gulmez O. et al. // Clin. Cardiol. – 2010. – Vol. 33. – P. E1-E7.*
13. *Barent R., Auer J., Franklin B. et al. // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 108. – P. 644-650.*
14. *Bordeaux B.C., Qayyum R., Yanek L.R. et al. // Prev. Cardiol. – 2010. – Vol. 13. – P. 56-62.*
15. *Capodanno D., Patel A., Dharmashankar K. et al. // Circ. Cardiovasc. Interv. – 2011. – Vol. 4. – P. 180-187.*
16. *Fitzgerald R., Pirmohamed M. // Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 130. – P. 213-225.*
17. *Foussas S.G., Zairis M.N., Tsirimpis V.G. et al. // Clin. Cardiol. – 2009. – Vol. 32 (3). – P. 142-147.*
18. *Grinstein J., Cannon C.P. // Clin. Cardiol. – 2012. – Vol. 35 (11). – P. 673-681. doi: 10.1002/clc.22031. Epub 2012 Jun 27.*
19. *Gurbel P.A., Bliden K.P., DiChiara J. et al. // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 3156-3164.*
20. *Gurbel P.A., Ohman E.M., Jeong Y.-H. et al. // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, №10. – P. 1187-1189.*
21. *Hankey G.J., Eikelboom J.W. // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 606-617.*
22. *Henry P., Vermillet A., Boval B. et al. // Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 105. – P. 336-344.*
23. *Johnson S.G., Rogers K., Delate T., Witt D.M. // Chest. – 2008. – Vol. 33 (4). – P. 948-954.*
24. *Kim B.K., Hong M.K., Shin D.H. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 9, №60 (15). – P. 1340-1348.*
25. *Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S. et al. // BMJ. – 2008. – Vol. 336. – P. 195-198.*
26. *Kuliczkowski W., Witkowski A., Polonski L. et al. // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30 (4). – P. 426-435.*
27. *Kuzniatsova N., Shantsila E., Blann A., Lip G.Y. // Ann. Med. – 2012. – Vol. 44 (8). – P. 773-783. doi: 10.3109/07853890.2011.605388.*
28. *Neubauer H., Kaiser A.F., Endres H.G. et al. // BMC Med. – 2011. – Vol. 9. – P. 3.*
29. *Patrono C., Rocca B. // Практична ангіол. – 2008. – №1. – С. 58-67.*
30. *Silvain J., Cayla G., Hulot J.S. et al. // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, №10. – P. 1241-1249.*
31. *Topol E.J., Gum P., Kottke-Marchant K. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 1336-1337.*
32. *Valgimigli M., Campo G., Monti M. et al. // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 2015-2026.*
33. *Valgimigli M., Park S.J., Kim H.S. et al. // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 168 (3). – P. 2579-2587. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.047. implantation).*

34. *Voora D., Cyr D., Lucas J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62 (14). – P. 1267-1276. doi: 10.1016/j. jacc.2013.05.073.*

35. *Wang Z., Gao F., Men J. et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2012. –Vol. 41. – P. 108-112.*

ВІДМІННОСТІ АНТИТРОМБОЦИТАРНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ

І.А.Зупанець, О.Є.Запровальна*, Є.Ф.Грінцов, І.А.Отрішко

Національний фармацевтичний університет, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»*

Ключові слова: антитромбоцитарна терапія; ацетилсаліцилова кислота; аспіринорезистентність; ішемічна хвороба серця

Згідно з даними статистичного прогнозування серцево-судинна смертність на 2020 рік сягне 25 млн випадків на рік. Тому пошук ефективних шляхів лікування і профілактики серцево-судинних захворювань є пріоритетним завданням медицини сьогодення. Доведено, що однією з основних груп препаратів, які позитивно впливають на тривалість та якість життя, є антитромбоцитарні агенти. Ацетилсаліцилова кислота є антитромбоцитарним препаратом, що найбільш широко використовується як для первинної, так і для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань. У наведеній статті обговорюються проблеми аспіринорезистентності, можливі шляхи підвищення ефективності та безпеки застосування ацетилсаліцилової кислоти, вплив гендерних чинників на її ефективність та ін. Окреслена необхідність подальшої розробки методів визначення механізмів формування чутливості у випадку аспіринорезистентності та раціонального призначення і корекції терапії із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти.

ОТЛИЧИЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

И.А.Зупанец, О.Е.Запровальная*, Е.Ф.Гринцов, И.А.Отришко

Национальный фармацевтический университет, ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т.Малой НАМН Украины»*

Ключевые слова: *антитромбоцитарная терапия; ацетилсалициловая кислота; аспиринорезистентность; ишемическая болезнь сердца*

Согласно данным статистического прогнозирования сердечно-сосудистая смертность на 2020 год составит 25 млн случаев в год. Поэтому поиск эффективных путей лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является приоритетной задачей медицины настоящего. Показано, что одной из основных групп препаратов, которые положительно влияют на продолжительность и качество жизни, являются антитромбоцитарные агенты. Ацетилсалициловая кислота является антитромбоцитарным препаратом, который наиболее широко используется как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В этой статье обсуждаются проблемы аспиринорезистентности, возможные пути повышения эффективности и безопасности применения ацетилсалициловой кислоты, влияние гендерных факторов на ее эффективность и др. Обозначена необходимость дальнейшей разработки методов определения механизмов формирования чувствительности и рационального назначения и коррекции терапии с применением ацетилсалициловой кислоты.

Адреса для листування:
61039, м. Харків, пр. Л. Малої, 2.
Тел. (50) 953-95-88. E-mail: zaprovalna@mail.ru.
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої
НАМН України»

Надійшла до редакції 20.10.2016 р.

УДК 615.015.4:546.264-31:615.8

КАРБОКСИТЕРАПІЯ – ІННОВАЦІЙНИЙ МЕТОД У КОСМЕТОЛОГІЇ

А.В.Кононенко, С.М.Дроговоз, Н.В.Грищенко*, Л.Б.Іванцик, Н.Я.Асадуллаєва, А.Л.Штробля**

Національний фармацевтичний університет
Санаторій «Шахтар», м. Трускавець*
Ужгородський національний університет**

Ключові слова: карбокитерапія; вуглекислий газ; колаген; неоваскулізація; регенерація

CARBOXYTHERAPY AS AN INNOVATIVE METHOD IN COSMETOLOGY

A.V.Kononenko, S.M.Drogovoz, N.V.Grishchenko*, L.B.Ivantsyk, N.Ya.Asadullaeva, A.L.Stroblya**

National University of Pharmacy, Sanatorium "Shakhtar", Truskavets*, Uzhgorod National University**

Key words: carboxytherapy; carbon dioxide; collagen; neovasculization; regeneration

Carboxytherapy is a new method of anti-aging treatments for the skin, which has clinically confirmed its efficacy and safety, and has good prospects of application in cosmetology. However, there is no systematization of the information about the mechanisms of action that can substantiate its use in cosmetics and pharmacy. Therefore, the aim of this review is to study the mechanisms of action of local effects of CO_2 in cosmetology. In cosmetology the effect of carboxytherapy is provided by multifactorial mechanisms of reflex hemosensor (the impact on chemoreceptors), mechanical reflex (Zecharia zone-Ged, baroreceptors), biochemical (the change in the CO_2 concentration in the blood), which create the conditions for the system of self-regulation and support in the skin. It is due to the polyvalent mechanism of action the CO_2 therapy pharmacodynamics in cosmetology includes a variety of local and resorptive effects on the skin: increased vasodilation, oxygenation, neovasculization of the blood- and lymph flow; restoration of elasticity and the skin turgor; smoothing of photo-aging signs (the anti-aging effect); lifting and smoothing of wrinkles; relief of stress and skin fatigue; the qualitative improvement of the skin texture; lighting and colour alignment; reduction of swelling and pastosity; strengthening the skin around the eyes; the immunity restoration and removal of the skin inflammation (acne, rosacea); the antibacterial effect (elimination of bacteria that cause acne scars); stimulation of angiogenesis and inhibition of melanogenesis; reduction in the local adipose tissue (lipolysis); eliminatation of toxins; intensification of the sweat and sebaceous glands function. Carboxytherapy helps when the signs of the skin aging (wrinkles and double chin) appear, contributes to the figure correction (cellulitis), eliminates many cosmetic defects (stretch marks, dark circles), and promotes to the skin restoration after aggressive methods of rejuvenation and rehabilitation after burns.

Здоров'я і краса нерозривно пов'язані між собою. Шкіра на обличчі і шиї вказує на здоров'я і вік. Тривалий час шкіру вважали органом, який виконує пасивну захисну роль, але сьогодні відомо, що шкіра – найбільший орган, що забезпечує захист від шкідливих факторів навколишнього середовища: ороговілий шар епідермісу (від хімічних і фізичних факторів), сполучна тканина дерми (від механічних пошкоджень), кровоносні судини (регулятори температури). Лімфатична система шкіри відіграє важливу роль у механізмі імунологічного статусу [4, 6].

Шкіра бере участь у найважливіших функціях організму: диханні, регуляції тепла та імунітету, обміні речовин, синтезі ферментів і інших біологічних речовин, у процесі очищення організму від шкідливих токсинів і звільнення від зайвої рідини. Німецький вчений С.Шміц назвав шкіру «найбільшою ендогенною залозою». Отже, шкіра є важливим індикатором організму: будь-які порушення в організмі можуть проявлятися на шкірі [1, 5].

З віком судини поступово стають більш крихкими, нееластичними, погано доставляють кисень до клітин, і організм починає страждати від кисневого голодування, що приводить до порушень на клітинному рівні і до передчасного старіння шкіри. Крім того, коли шкіра не отримує достатньо кисню через неідеальну екологію великих міст, неправильне харчування та спосіб життя (малорухливий), а також вік, це є причиною багатьох косметологічних проблем: акне, почервоніння, подразнення і пігментні плями, розтяжки, целюліт, псоріаз, екзема, шрами, тьмяний колір обличчя, мішки під очима, випадіння волосся тощо [2, 7, 9, 23].

Загальновідомий факт: чим старше стає людина, тим слабкішими стають підшкірні капі-

А.В.Кононенко – канд. фарм. наук, асистент кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Н.В.Грищенко – здобувач кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету, лікар-косметолог санаторію «Шахтар» (м. Трускавець)

А.Л.Штробля – канд. фарм. наук, доцент кафедри фармацевтичних дисциплін Ужгородського національного університету

ляри, що постачають кисень клітинам, а в поєднанні з зовнішніми стресами та іншими шкідливими впливами відбувається зниження здатності клітин шкіри до регенерації і втрата ними еластичності, обумовленої зниженням вмісту колагену і кисню [4, 20, 39].

У віці до 25 років пружність шкіри є найбільш оптимальною і має здатність до швидкої регенерації. До 30 років рівень кисню в капілярах шкіри знижується на 25%, до 40 – на 50%, починають активно проявлятися зморшки, перші сліди старіння, крім того, з'являються подвійне підборіддя і обвислі щоки, до 50 – мішки під очима, вугрі і пігментні плями [11]. Після 60-ти років зморшки поглиблюються (пошкодження колагену, порушена міміка); змінюється товщина (нерівність, горбистість), малюнок (посилення або згладження) і колір шкіри (пігментація, сонячне лентіго, сірожовтий відтінок і т. ін.); знижується зволоженість (сухість, ділянки лущення, активність сальних залоз), пружність і еластичність шкіри; змінюється мікроциркуляція (з'являються сіточки розширених судин і набряклість) [5, 11, 13]. Все перераховане – результат старіння і гіпоксії організму і шкіри. Крім того, у жінок у період менопаузи шкіра починає кардинально видозмінюватись через зниження обмінних процесів у дермі. Тому усунення зморшок необхідно починати з моменту їх появи, а не чекати, доки вони поглибляться, так як після 25-ти років шкіра потребує глибокого зволоження і оксигенації [5, 18].

Маловідомою причиною звуження судин і гіпоксії є зниження вмісту в крові CO_2: дефіцит CO_2 є першою сходинкою до гіпоксії і процесу старіння [3, 27].

Отже, шкіра живе за своїми фізіологічними законами і одним з них є «виражене пошкодження веде до її посиленого відновлення». Останнє, сьогодні в повній мірі може забезпечити карбокситерапія.

На теперішній час карбокситерапія є одним із широко використовуваних методів у медицині, в т. ч. і в косметології, що отримала офіційне визнання в багатьох країнах світу [23]. Широта фізіологічної ролі CO_2 в регуляції механізмів всіх систем організму (дихальної, нервової, видільної, кровотворної, імунної, гуморальної) відіграє важливу роль у підтримці нормального гомеостазу в шкірних покривах [27, 39, 41]. Карбокситерапія – інноваційний лікувально-профілактичний метод, сертифікований в Європі: інвазивного та неінвазивного введення CO_2, що не потребує анестезії, є безпечним, доступним і зручним для пацієнта [16, 42]. Разом з тим систематизованої інформації про механізми дії, які обґрунтовують її застосування в косметології та фармації, відсутні. Тому метою даного огляду є обґрунтування механізмів локальної дії CO_2 в косметології.

У місці підшкірної або внутрішньошкірної ін'єкції CO_2 виникає стан локальної гіперкапнії, що викликає розширення судин, приплив крові з киснем, посилення лімфодренажу, кровообігу, обмінних процесів і виведення метаболітів, токсинів і міжклітинної рідини з клітин, підвищення швидкості регенерації клітин, спалювання жирів і збільшення синтезу колагенових волокон [14, 18, 22, 24], зменшення запальних процесів шкірного покриву. Якщо інвазивно введений вуглекислий газ виводиться з організму через легені вже через 30 хвилин, то процеси, запущені ним, сповільнюються тільки наприкінці 2-3 тижня [26].

Одночасно з активізацією кровообігу і посиленням обмінних процесів у шкірі під дією вуглекислого газу відбувається стимулювання функцій фібробластів шкіри (клітин сполучної тканини), що впливають на синтез колагену, еластину і гіалуронової кислоти. Саме ці три складові багато в чому відповідають за стан шкіри: чим їх більше, тим краще виглядає шкіра [22, 37]. З віком процес утворення власної гіалуронової кислоти уповільнюється. Ця кислота (природний полісахарид) підтримує необхідне зволоження тканин завдяки здатності утримувати велику кількість води. Вона є основним компонентом міжклітинного матриксу більшості тканин, особливо шкіри [4, 16]. Еластин, фібриноген і колаген є основними елементами волокнистої дерми: еластичні волокна (1-3%) також відповідають за пружність шкіри, а колагенові (70-80%) – за її міцність і стійкість до механічних впливів [28, 36].

Вміст колагену на одиницю площі шкіри зменшується на 1% на рік протягом життя: наявність вуглекислого газу активізує еритроцити для доставки великої кількості кисню до клітин, а також процеси метаболізму, регенерації та фізіологічні функції шкіри на рівні клітин [28].

Карбокситерапія допомагає забезпечити зволоження шкіри, тривале і постійне вироблення колагену, підвищення її пружності та еластичності загальної підтяжки обличчя: повік, щік і шиї (ліфтинг-ефект). Після сеансів пацієнти відзначають зменшення виразності зморшок і складок на обличчі, ознак куперозу (судинних сіточок), зменшення кількості і яскравості пігментних плям на шкірі [10, 11, 42]. У тканинах шкіри, насичених за допомогою CO_2 киснем, підвищуються обмінні процеси, що призводить до посилення процесу регенерації в шкірі, до її підтяжки та омолодження (ліфтинг-ефект: зволоження шкіри, підвищення її тургору). Всі ці ефекти сприяють зменшенню виразності зморшок і розтяжок. Встановлено, що внутрішньошкірні ін'єкції CO_2 скорочують зморшки краще, ніж

підшкірні ін'єкції CO_2. Так само ін'єкції CO_2 прискорюють загоєння шкіри, активізують місцеві захисні процеси і оновлюють її [8, 13, 16, 30]. При карбокситерапії тромбоцити звільняють фактори росту, присутні в альфа-гранулах, що сприяє прискоренню репарації і регенерації тканини клітинного ендотелію. В результаті спостерігається виражений естетичний результат карбокситерапії: підвищення еластичності. Тому карбокситерапія в косметології – це метод лікування від протилежного: від гіпоксії і гіперкапнії до омолодження шкіри [1, 20, 41].

Вуглекислий газ – найважливіший продукт клітинного дихання, тому в організмі людини існує безліч хемо- і механосенсорів, які реєструють його концентрацію. Зрушення рівня CO_2 в тканинах у будь-який бік від фізіологічних значень запускає численні реакції адаптації (рефлекторні і біохімічні). У відповідь на стимуляцію CO_2 хемосенсорних клітин у шкірі відбувається поліпшення мікроциркуляції, лімфотоку і детоксикації, клітинної проліферації, перебігу імунних процесів, а також відновлення рецепторної чутливості; підвищення швидкості оксигенації тканин (поліпшується перфузія тканин за рахунок локальної дилатації судин і насичення тканин шкіри киснем); посилення процесів метаболізму, репарації та синтезу компонентів міжклітинного матриксу (активація фібробластів) [3, 12, 19, 28, 29].

Отже, механізм естетичного впливу CO_2 пов'язаний з гіперкапнією, яка індукує капілярний кровообіг і правий зсув кривої кисневої дисоціації (ефект Бора). Останній ефект позитивно впливає на фізіологічні окиснювально-ліполітичні процеси [21, 41]. Крім того, активація кровообігу сприяє трофіці і оксигенації дерми і підшкірної жирової клітковини, поліпшенню процесу ліполізу і виведення токсинів. Синтез нових молекул міжклітинного матриксу (не тільки колагену, але і гіалуронової кислоти та еластину) підвищує в'язко-еластичні властивості дерми, ступінь зволоження і підвищення тургору шкіри (ліфтинг-ефект) і в результаті зменшує вираженість зморшок і розтяжок [15, 21, 23, 28].

Таким чином, дія карбокситерапії в косметології забезпечується багатофакторними механізмами в організмі: рефлекторно-хемосенсорними (вплив на хеморецептори), механо-рефлекторними (зони Захарія-Геда, барорецептори), біохімічними (зміна концентрації CO_2 в крові), які створюють у шкірі умови для системної саморегуляції і підтримки [16, 21, 23].

Раніше в косметології не існувало альтернативи хірургічним підтяжкам і блефаропластиці, але на теперішній час альтернативою останнім є карбокситерапія, яка вирішує проблеми шкіри на рівні клітин: CO_2 «провокує» вироблення колагену, що є одним з важливих механізмів омолодження шкіри [17, 23].

Карбокситерапія – сучасний метод вирішення багатьох косметологічних проблем за допомогою CO_2, який допомагає при появі ознак старіння шкіри, сприяє корекції фігури, дозволяє боротися з целюлітом, усуває багато косметичних дефектів, сприяє відновленню шкіри після інсоляції, а також більш агресивних методів омолодження і в реабілітаційний період після загоєння опіків. Особливо часто карбокситерапію рекомендують як найбільш ефективну процедуру для зменшення розтяжок, темних кіл, зморшок і подвійного підборіддя, після ліпосакції [2, 26, 33, 34].

Стрий (розтяжки) є особливою формою рубцевої тканини, яка утворюється в результаті пошкоджень (розривів) колагенових і еластинових волокон. Стрий досить погано піддається лікуванню будь-якими методами корекції; ні популярна терапія ретиноїдами, ні мікродермабразія, ні лазерне шліфування шкіри не дають істотного ефекту. Крім того, лазерна терапія є небезпечною для людей зі смаглявою шкірою або зі схильністю до онкологічних захворювань. У свою чергу, інвазивна і неінвазивна карбокситерапія є єдиним доступним, ефективним і безпечним (для всіх типів шкіри) методом лікування нових і старих розтяжок шляхом відновлення колагенових волокон [7, 29, 31]. Відгуки пацієнтів про карбокситерапію при стриях позитивні в 98% випадків [23]. Повністю позбавитися від розтяжок неможливо, але реально зробити їх менш помітними. Введення вуглекислого газу в область розтяжки покращує мікроциркуляцію і надходження кисню в тканини, а фібробласти починають активно виробляти колаген, який поступово «закриває» дефект шкіри, зміцнює колагенову матрицю [5, 13, 22]. Крім того, утворення фібробластів приводить до вироблення не тільки необхідного будівельного білка для шкіри колагену (індукція відновлення внутрішньошкірного колагену), але й еластину, протеоглікану та ензимів, а гіперокси-генація тканин викликає поступову репігментацію розтяжок. Утворення нового колагену зміцнює колагенову матрицю. При розтяжках в області нижніх повік карбокситерапія робить шкіру щільною, зменшується обсяг підшкірно-жирової клітковини (відбувається «стиснення» сполучно-тканинного каркасу), завдяки чому помітно поліпшується зовнішній вигляд розтяжок зі зменшенням гофрованих і зморшкуватих проявів [11, 23, 24].

Цей же принцип механізму карбокситерапії діє і при рубцях, шрамах і слідах від акне. У шрамах від вугрової висипки ін'єкції CO_2 здатні «зламати» волокнисті перегородки, потягнувши їх вниз від поверхні шкіри.

Ця «поломка» фіброзних трабекул викликає розм'якшення рубця. На додаток до цих «поломок» ін'єкції CO_2 викликають новий синтез колагену, що виправляє дефект тканин під шрамами. Однак ця дія CO_2 проявляється повільніше в порівнянні з його іншими ефектами [20, 22].

Карбокситерапія покращує після 1-2 процедур стан різних типів рубців: акне, в меншій мірі травматичних і післяопераційних. Введення CO_2 сприяє місцевій васкуляризації, оксигенації та «розм'якшенню» рубців [36, 38]. У косметологічних клініках проводиться успішна корекція акне рубців за допомогою аблятивного фракційного омолодження CO_2-лазером. При рубцях від акне (від помірних до глибоких) на 25-50% поліпшується текстура рубця, у 67% пацієнтів спостерігається об'єктивне зменшення глибини акне рубців (дані профілометрії) [7]. Аналіз статистичних даних свідчить, що стан при акне рубцях, фотостаріння зменшується в середньому в 74% випадків через 3 місяці лікування карбокситерапією: (рубці від акне – 83%, фотостаріння – 67%) [42]. Лікування акне рубців включає як внутрішньошкірні ін'єкції CO_2, так і підшкірні в середньому від 4 до 8 сеансів для отримання оптимальних результатів. Процедура буває болючою, тому можна використовувати місцеву анестезію із застосуванням крему [4, 42].

Більшість жінок і чоловіків скаржиться на темні кола (синці) і мішки під очима, що робить обличчя втомленим. Утворення темних кіл найчастіше пов'язане з поганою циркуляцією крові в області нижньої повіки. Внутрішньошкірні ін'єкції CO_2 в безпосередній близькості від очей можуть видалити мішки і темні кола, зморшки навколо очей і відновити молодий і свіжий вигляд обличчя. Карбокситерапія – єдина естетична методика, яка ефективно усуває темні кола навколо очей [23, 32, 37].

Як видно з даного аналізу, одним з частих показань для CO_2-терапії в косметології є омолодження (корекція зморшок, пігментації, розширених пор), поліпшення фігури (боротьба з целюлітом). При таких діагнозах поліпшення від карбокситерапії в середньому спостерігається у більш ніж 75% випадків [5]. Після курсу карбокситерапії скорочення площі поверхні шкіри може досягати 15-20%, що можна порівняти з результатами пластичної операції. Тому в багатьох випадках вона може з успіхом замінити блефаропластику [11, 20]. Ефект відновлення внутрішньошкірного колагену помітний досить швидко, зазвичай після 2 процедур або через 7-14 днів. Для корекції форми нижньої повіки, а також для боротьби з другим підборіддям необхідна більша кількість процедур і часу [22].

У косметології альтернативною методикою інвазивній карбокситерапії є неінвазивна. Основний принцип дії останньої залишається таким же: омолодження досягається за рахунок вуглекислого газу, але для цього використовуються для шкіри спеціальні маски і гелі, які містять CO_2 [4, 23]. CO_2-gel therapy – це перша трансдермальна контрольована терапевтична система з неінвазивним способом введення CO_2 у тканини. Трансдермальна доставка CO_2 забезпечує безперервне введення його в шкіру протягом всієї процедури. CO_2-gel therapy – альтернативний спосіб трансдермального введення не газоподібного CO_2, а молекулярного CO_2 і активних компонентів гелю в шкіру без порушення її цілісності [4, 22].

Механізм неінвазивної карбокситерапії «CO_2-gel therapy» теж обгрунтований фізіологічними властивостями вуглекислого газу. Останній змішується з активними компонентами маски, утворюючи гель, який дуже швидко проникає в шкіру і досягає кровоносних судин, викликаючи їх вазодилатацію, підсилює потік крові і клітинний метаболізм, а також підвищує насичення тканин киснем. Основні ефекти гель CO_2-маски: зволожуючий, освітлюючий, зміцнюючий, заспокійливий. Завдяки неінвазивній карбокситерапії шкіра стає більш еластичною, підтягнутою, поліпшується її колір, тонус тканин і зовнішній вигляд, зникають синці і мішки під очима, зменшується гіперпігментація [5, 23, 32].

Газові ін'єкції CO_2 при поєднанні з лікувальним масажем і мезотерапією, хімічним пілінгом, апаратним омолодженням (фототермоліз і дезінкрустація) підсилюють їх дію за рахунок синергетичного ефекту. При цьому потрібна в декілька разів менша кількість процедур. З успіхом використовуються CO_2 і після пластичних операцій (ліпосакції або ультразвукової ліпосакції, підтяжки обличчя, глютеопластики або блефаропластики) в якості реабілітаційної підтримки і швидкої підтяжки шкіри [24, 25, 35].

Таким чином, фармакодинаміка CO_2-терапії в косметології включає різноманітні локальні і резорбтивні фармакологічні ефекти на шкіру: посилення вазодилатації, оксигенації, неоваскулізації, кровотоку і лімфотоку, відновлення еластичності і тургору шкіри; згладжування ознак фотостаріння (ефект антистаріння); ліфтинг і розгладження зморшок; зняття стресу і втоми шкіри; якісне поліпшення текстури шкіри; освітлення і вирівнювання кольору шкіри; зменшення набряків і пастозності, зміцнення шкіри навколо очей; відновлення імунітету і зняття запалення шкіри (акне, розацея); антибактеріальний ефект (знищення бактерій, що викликають рубець вугрів акне); стимуляція ангіогенезу і пригнічення меланогенезу; скорочення місцевої жирової тканини (розщеплення жирів), виведення ток-

синів; посилення функції потових і сальних залоз [23, 40, 42].

Карбокситерапія знайшла гідне застосування в багатьох сферах медицини, але особливо великий досвід її застосування в косметології. CO_2-терапія вважається найбільшим проривом в індустрії краси з часів ботоксу. Це новий метод антивікових процедур для шкіри, який клінічно підтвердив свою ефективність і безпечність і має добрі перспективи застосування в косметології.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Андріюк Л.В., Зав'ялова О.Р., Мацко Н.В. Застосування вуглекислого газу в медичній реабілітації: Метод. рекоменд. – Л., 2014. – 206 с.*
2. *Дроговоз С.М., Штрыголь С.Ю., Зупанец М.В. и др. // Клінічна фармація. – 2016. – Т. 20, №1. – С. 12-17.*
3. *Дроговоз С.М., Штрыголь С.Ю., Зупанец М.В. и др. // Медична та клінічна хімія. – 2016. – Т. 18, №1. – С. 112-116.*
4. *Зеленкова Г. // Дерматол. для практики. – 2014. – Т. 8, №2. – С. 72-74.*
5. *Румянцева Е., Блидар С. // Инъекционные методы в косметологии. – 2010. – №1. – С. 46-52.*
6. *Amuso D. // Aesthetics. – 2014. – Vol. 1, №12. – P. 46-47.*
7. *Bayat M., Fridoni M., Nejati H. et al. // J. of Lasers in Medical Sciences. – 2015. – Vol. 30, №3. – P. 1124-1137.*
8. *Brandi C., D'Aniello C., Grimaldi L. et al. // Aesthetic Plastic Surgery. – 2004. – Vol. 28. – P. 222-225.*
9. *Brandi C., Grimaldi L., Nisi G. et al. // In Vivo. – 2010. – Vol. 24, №2. – P. 223-226.*
10. *Brandi C., D'Aniello C., Grimaldi L. et al. // Aesthetic Plastic Surgery. – 2001. – Vol. 25, №3. – P. 170-174.*
11. *Brockow T., Hausne T., Dillner A., Reasch K.L. // BMC Complementary and Alternative Medicine. – 2000. – Vol. 6, №5. – P. 391-403.*
12. *Campana M., Vaccaro M., Perello R. et al. // Rivista Italiana di Chirurgia Plastica – Clinical and Experimental Plastic Surgery. – 2009. – Vol. 41. – P. 165-170.*
13. *Campos V., Bloch L., Cordeiro T. // J. of the American Academy of Dermatol. – 2007. – Vol. 56, №2, Suppl. 2. – P. AB196.*
14. *Corassa J.M., Pereira F.L.C., Penha M.R., Corassa M.P. // Revista de Angiol. e Cirurgia Vascular. – 2006. – Vol. 8. – P. 3-6.*
15. *Costa C.S., Otoch J.P., Seelaender M.C. et al. // The J. of the Brazilian College of Surgeons. – 2011. – Vol. 38, №1. – P. 015-022.*
16. *De Goursac C. // Le Journal de Medicine Esthétique et Chirurgie Dermatologique. – 2010. – №145. – P. 11-19.*
17. *Duraes E.F., Duares L., Carneiro F.C. et al. // Acta Cirurgica Brasileira. – 2013. – Vol. 28, №8. – 589 c.*
18. *Ferreira J.C., Haddad A., Tavares S.A. // J. of Drugs in Dermatol. – 2008. – Vol. 7, №3. – P. 201-206.*
19. *Hall E.L., Driver I.D., Croal P.L. et al. // NeuroImage. – 2011. – Vol. 58, №4. – P. 1034-1043.*
20. *Irie H., Tatsumi T., Takamiya M. et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 111, №12. – P. 1523-1529.*
21. *Jensen F.B. // Acta Physiol. Scandinavica. – 2004. – Vol. 182, №3. – P. 215-227.*
22. *Koutna N. // Časopis lékařů českých. – 2006. – №145. – P. 841-843.*
23. *Koutna N. Carboxytherapy in Aesthetic Medice. – Berlin: Springer-Verlag, 2011. – P. 547-576.*
24. *Lee C.M., Huxley R.R., Wildman R.P., Woodward M. // J. of Clinical Epidemiol. – 2008. – Vol. 61, №8. – P. 648-653.*
25. *Lee G.S.K. // Aesthetic Plastic Surgery. – 2010. – Vol. 34, №2. – P. 239-243.*
26. *Lee G.S.K. // J. of Cosmetic Dermatol. – 2016. – Vol. 1. – P. 1-9.*
27. *Lopez J.C. // Abstracts of 5th European Congress of Aesthetic Medicin, Paris, 25-26 April 2006. – Paris, 2006. – P. 42-45.*
28. *Maia-Figueiry T.L., Odashiro A.N., Menezes G.P. et al. // J. of Cosmetics, Dermatol. Sci. and Applications. – 2012. – Vol. 02, №03. – P. 164-173.*
29. *Moreton F.C., Dani K.A., Goutcher C. et al. // NeuroImage: Clinical. – 2016. – Vol. 11. – P. 667-677.*

30. *Muzi F., Delicato G., D'Andria D. et al. // J. of Pharmacy and Pharmacol. – 2015. – Vol. 3 – P. 405-410.*
31. *Nach R., Zandifar H., Gupta R., Hamilton J. // Ear, Nose and Throat J. – 2010. – Vol. 89, №2. – P. 64-66.*
32. *Paolo F., Nefer F., Paola P. et al. // J. of Cosmetic Dermatol. – 2012. – Vol. 11. – P. 223-228.*
33. *Pianez L.R., Custódio F.S., Guidi R.M. et al. // Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatol. – 2016. – Vol. 9. – P. 183-190.*
34. *Piazzolla L.P., Louzada L.L., Scoralick F.M. et al. // J. of the American Geriatrics Society. – 2012. – Vol. 60, №2. – P. 378-379.*
35. *Ranucci M., Carboni G., Cotza M., de Somer F. // Perfusion. – 2016. – Vol. 31, №5. – P. 4.*
36. *Sinozic T., Kovacevic J. // Acta Medica Croatica. – 2013. – Vol. 67, Suppl 1. – P. 137-141.*
37. *Sönmez A., Yaman M., Yalçin O. et al. // An International J. of Surgical Reconstruction. – 2009. – Vol. 62, №7. – P. 236-237.*
38. *Taylor C.T., Cummins E.P. // The J. of Physiol. – 2011. – Vol. 589, №4. – P. 797-803.*
39. *Valaro V., Bartoletti C.A. // La Medicina Estetica. – Roma, 2005. – Vol. 29, №3. – P. 417-438.*
40. *Vallee F., Vallet B., Mathe O. et al. // Intensive Care Medicine. – 2008. – Vol. 17. – P. 2218-2225.*
41. *Varlaro V., Manzo G., Mugnaini F. et al. // Acta Phlebol. – 2007. – Vol. 8, №2. – P. 79-91.*
42. *Zenker S. // Prime. – 2012. – Vol. 2, №1. – P. 42-50.*

КАРБОКСИТЕРАПІЯ – ІННОВАЦІЙНИЙ МЕТОД У КОСМЕТОЛОГІЇ

А.В.Кононенко, С.М.Дроговоз, Н.В.Грищенко*, Л.Б.Іванцик, Н.Я.Асадуллаєва, А.Л.Штробля**

Національний фармацевтичний університет, Санаторій «Шахтар», м. Трускавець*, Ужгородський національний університет**

Ключові слова: карбокситерапія; вуглекислий газ; колаген; неоваскулізація; регенерація

Карбокситерапія – новий метод антивікових процедур для шкіри, який клінічно підтвердив свою ефективність і безпеку і має добрі перспективи застосування в косметології. Проте, систематизована інформація про механізми дії, які обґрунтовують її застосування в косметології та фармації, відсутня. Тому метою даного огляду є обґрунтування механізмів локальної дії CO_2 в косметології. В косметології дія карбокситерапії забезпечується багатофакторними механізмами: рефлекторно-хемосенсорними (вплив на хеморецептори), механо-рефлекторними (зони Захарія-Геда, барорецептори), біохімічними (зміна концентрації CO_2 в крові), які створюють у шкірі умови для системної саморегуляції і підтримки. Саме завдяки полівалентному механізму дії фармакодинаміка CO_2-терапії в косметології включає різноманітні локальні і резорбтивні фармакологічні ефекти на шкіру: посилення вазодилатації, оксигенації, неоваскулізації, кровотоку і лімфотоку, відновлення еластичності і тургору шкіри; згладжування ознак фотостаріння (ефект антистаріння); ліфтинг і розгладження зморшок; зняття стресу і втоми шкіри; якісне поліпшення текстури шкіри; освітлення і вирівнювання кольору шкіри; зменшення набряків і пастозності, зміцнення шкіри навколо очей; відновлення імунітету і зняття запалення шкіри (акне, розацея); антибактеріальний ефект (знищення бактерій, що викликають рубець вугрів акне); стимуляція ангіогенезу і пригнічення меланогенезу; скорочення місцевої жирової тканини (розщеплення жирів), виведення токсинів; посилення функції потових і сальних залоз. Карбокситерапія допомагає при появі ознак старіння шкіри (зморшок і подвійного підборіддя), сприяє корекції фігури (целюліт), усуває багато косметичних дефектів (розтяжки, темні кола), сприяє відновленню шкіри після агресивних методів омолодження і в реабілітаційний період після опіків.

КАРБОКСИТЕРАПИЯ – ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД В КОСМЕТОЛОГИИ

А.В.Кононенко, С.М.Дроговоз, Н.В.Грищенко*, Л.Б.Иванцык, Н.Я.Асадуллаева, А.Л.Штробля**

Национальный фармацевтический университет, Санаторий «Шахтер», г. Трускавец*, Ужгородский национальный университет**

Ключевые слова: карбокситерапия; углекислый газ; коллаген; неоваскулизация; регенерация

Карбокситерапия – новый метод антивозрастных процедур для кожи, который клинически подтвердил свою эффективность и безопасность и имеет хорошие перспективы применения в косметологии. Однако систематизированная информация о механизмах действия, которые обосновывают ее применение в косметологии и фармации, отсутствует. Поэтому целью данного обзора является обоснование механизмов локального действия CO_2 в косметологии. В косметологии действие карбокситерапии обеспечивается многофакторными механизмами рефлекторно-хемосенсорными (влияние на хеморецепторы), механо-рефлекторными (зоны Захария-Геда, барорецепторы), биохимическими (изменение концентрации CO_2 в крови), которые создают в коже условия для системной саморегуляции и поддержки. Именно благодаря поливалентному механизму действия фармакодинамика CO_2-терапии в косметологии включает разнообразные локальные и резорбтивные эффек-

ты на кожу: усиление вазодилатации, оксигенации, неоваскулизации, кровотока и лимфотока, восстановление эластичности и тургора кожи; сглаживание признаков фотостарения (эффект антистарения), лифтинг и разглаживание морщин; снятие стресса и усталости кожи; качественное улучшение текстуры кожи, осветление и выравнивание цвета кожи; уменьшение отеков и пастозности, укрепление кожи вокруг глаз, восстановление иммунитета и снятие воспаления кожи (акне, розацеа), антибактериальный эффект (уничтожение бактерий, вызывающих рубец угрей акне), стимуляция ангиогенеза и угнетение меланогенеза; сокращение местной жировой ткани (расщепление жиров), вывод токсинов и усиление функции потовых и сальных желез. Карбокситерапия помогает при появлении признаков старения кожи (морщин и двойного подбородка), способствует коррекции фигуры (целлюлит), устраняет многие косметические дефекты (растяжки, темные круги), способствует восстановлению кожи после агрессивных методов омоложения и в реабилитационный период после ожогов.

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12.
Тел. (57) 706-30-69. E-mail: farmacol@nuph.edu.ua.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 22.11.2016 р.

УДК 615.036.8:616.12-009.72

РЕЗУЛЬТАТИ ЧАСТОТНОГО АНАЛІЗУ ПРИЗНАЧЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ХВОРИМ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЯК КРИТЕРІЙ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

О.Я.Міщенко, Л.В.Яковлєва*, В.Ф.Осташко

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: частотний аналіз; лікарські призначення; фармакотерапія; ішемічна хвороба серця

THE RESULTS OF FREQUENCY ANALYSIS OF DRUG PRESCRIPTIONS FOR PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AS A QUALITY CRITERION FOR PHARMACOTHERAPY

O.Ya.Mishchenko, L.V.Iakovlieva*, V.F.Ostashko

Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy, National University of Pharmacy*

Key words: frequency analysis; drugs prescriptions; pharmacotherapy; ischemic heart disease

The aim of the study is to assess the pharmacotherapy rationality of patients with chronic ischemic heart disease (IHD) in an average statistical Ukrainian health care institution. The retrospective analysis of prescription leaflets of drugs for 100 patients with IHD and the frequency analysis of drug prescriptions by pharmacotherapeutic groups (PhGs), International Nonproprietary Names (INNs) and the comparison of the drugs prescribed with those recommended by the current European and national clinical guidelines have been conducted. All patients had concomitant diseases, such as atherosclerosis, heart failure, and hypertension. In all, 94 INNs from 9 PhGs of the first level of the ATC classification were prescribed. The number of prescriptions per one patient was 11, thus indicating polypharmacy. Almost 75% of prescriptions were cardiovascular drugs (CVDs), antithrombotic and perfusion solutions. In the structure of CVDs prescriptions the leading positions by the frequency were occupied by secondary metabolic drugs: 1.2 prescriptions per a patient. The prescriptions of vital CVDs were as follows: RAS blockers – ACE inhibitors, angiotensin II receptors antagonists and fixed combinations of ACE inhibitors with hydrochlorothiazide – 17.8%, and 92% of patients received them; β-blockers and diuretics – 15.5% each, 80% of patients received them; statins – 7%, 36% of patients received them. The leaders among antithrombotics were sodium enoxaparin, clopidogrel and acetylsalicylic acid. The dominant directions of pharmacotherapy of patients with IHD were anti-ischemic and antiplatelet treatment. The leaders by the number of prescriptions were the secondary metabolic drugs. The vital drugs, particularly statins, are insufficiently presented in the treatment of chronic ischemic heart disease. To optimize pharmacotherapy it is necessary to intensify the use of statins and reduce the number of prescriptions of the secondary metabolic drugs.

Дані численних досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів вказують на те, що провідною причиною смерті в більшості країн світу, особливо в країнах з низьким рівнем доходів, є патологія серцево-судинної системи (ССС). Лідером за частотою смертності в загальній структурі смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) є ішемічна хвороба серця (ІХС) [8, 9, 11-13]. До основних факторів ризику розвитку серцево-судинних катастроф, що виникають внаслідок ССЗ, відносяться підвищення активності системи згортання крові, атеросклероз і артеріальна гіпертензія [1, 4-8, 10, 11]. Отже, основні напрямки терапії ІХС, з точки зору доказової медицини, повинні бути спрямовані саме на ці фактори ризику. Недосконалість кардіологічної допомоги населенню і нераціональне використання заснованих на фактичних даних препаратів у пацієнтів з ІХС пов'язані з підвищеним ризиком несприятливого результату терапії [6] і високим рівнем серцево-судинної смертності [1, 4, 7, 9, 11, 12].

Метою даного дослідження була оцінка раціональності фармакотерапії хворих на хронічну ІХС за результатами частотного аналізу призначень лікарських засобів (ЛЗ).

Матеріали та методи

Було проведено ретроспективний аналіз листів призначень ЛЗ 100 хворим на хронічну ІХС (код за МКХ-10 – 120-125) у середньостатистичному закладі охорони здоров'я (ЗОЗ) України, частотний аналіз призначень ЛЗ за фармакотерапевтичними (ФТ) групами, міжнарод-

О.Я.Міщенко – доктор фарм. н., професор, в. о. завідувача кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Л.В.Яковлєва – доктор фарм. н., професор, завідувач кафедри фармакоекономіки Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

Результати частотного аналізу лікарських засобів за фармакотерапевтичними групами

Фармакотерапевтична група за АТХ класифікацією	Частота призначень	% від загальної кількості призначень	Кількість призначень на 1 хворого
C – засоби, що впливають на серцево-судинну систему	516	46,4	5,2
B – засоби, що впливають на систему крові та гемопоез	316	28,4	3,2
N – засоби, що діють на нервову систему	160	14,4	1,6
A – засоби, що впливають на травну систему та метаболізм	52	4,7	0,5
Засоби інших ФТ груп	68	6,1	0,7

ними непатентованими найменуваннями (МНН), а також співставлення призначених ЛЗ з тими, що рекомендовані сучасними клінічними рекомендаціями: Європейського товариства кардіологів з ведення стабільної ішемічної хвороби серця 2013 р. (2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease) та Адаптованою клінічною настановою, заснованою на доказах, «Стабільна ішемічна хвороба серця» (АКН, 2016) [4, 7].

Частотний аналіз – вид кількісного аналізу, що показує абсолютну частоту призначення певного ЛЗ, його рейтинг і частку в загальній кількості призначень, а також частку хворих, які отримували певний ЛЗ. Проведення частотного аналізу за ФТ групами надає уявлення про основні напрямки терапії, а за МНН – про ЛЗ, яким віддають перевагу лікарі, тобто про лідерів за частотою призначень [3].

Результати та їх обговорення

Основні цілі сучасної фармакотерапії пацієнтів із хронічною ІХС – це вплив на клінічні симптоми та попередження розвитку серцево-судинних ускладнень за рахунок зменшення ішемії міокарда, перешкоджання прогресуванню атеросклерозу і запобігання тромбоемболічним ускладненням. Зважаючи на це, головними видами фармакотерапії, визначеними клінічними рекомендаціями 2013 ESC (2013) та АКН «Стабільна ішемічна хвороба серця» (2016), є антиішемічна, антитромботична та гіполіпідемічна. Відповідно ЛЗ, що покращують прогноз лікування захворювання, є блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РАС), антитромботичні ЛЗ (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель) і гіполіпідемічні засоби інгібітори ГМГ КоА-редуктази – статини [1, 4, 7]. У масштабних контрольованих клінічних випробуваннях показано, що висока інтенсивність терапії хворих на ІХС статинами є більш ефективною в запобіганні повторних серцево-судинних подій, ніж низька або відсутність такої [8]. Лікарські засоби першої лінії терапії хронічної ІХС (антиангінальні, гіполіпідемічні, антитромботичні) необхідно підбирати індивідуально з урахуванням побічних ефектів, які повинні бути враховані особливо у літніх хворих з поліморбідною патологією [1, 4, 7].

Дані ретроспективного аналізу листів призначень хворим з хронічною ІХС свідчать, що практично всі хворі мали супутні захворювання: атеросклероз, серцеву недостатність, гіпертонічну хворобу (100% хворих); гіпертонічний криз на момент госпіталізації був у 8% хворих, цукровий діабет – у 4% пацієнтів. Усього було призначено 94 ЛЗ за МНН з 9 ФТ груп першого рівня згідно з АТХ класифікацією. Кількість призначень на одного хворого становила 11, що свідчить про поліпрагмазію. Лідерами за частотою призначення серед дев'яти ФТ груп були такі: засоби, що впливають на серцево-судинну систему (АТХ-група С); засоби, що впливають на систему крові та гемопоез (АТХ-група В); засоби, що діють на нервову систему (АТХ-група N); засоби, що впливають на травну систему та метаболізм (АТХ-група А) (табл. 1).

У загальній структурі призначень засоби, що впливають на ССС (АТХ-група С), склали більшість – 46,4%. Кількість призначень ЛЗ цієї групи на одного хворого становила 5,2, тобто кожен хворий отримував більше п'яти ЛЗ з цієї групи. Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез (АТХ-група В), склали 28,4% від загальної частоти призначень, кількість призначень на одного хворого – 3,2. Призначення ЛЗ, що діють на нервову систему (АТХ-група N), склали 14,4%, кількість призначень на одного хворого – 1,6. Призначення ЛЗ, що впливають на травну систему та метаболізм (АТХ-група А), склали 4,7% (0,5 ЛЗ на одного хворого).

Отже, майже 75% призначень склали серцево-судинні препарати та засоби, що впливають на систему крові та гемопоез (антитромботичні та перфузійні розчини). Ці ЛЗ використовувались для забезпечення

Таблиця 2

Структура призначень серцево-судинних засобів

Фармакотерапевтична підгрупа	Частка призначень, %	Хворі, яким були призначені ЛЗ, %
Інші кардіологічні засоби	22,5	116 (1,2 ЛЗ на 1 хворого)
Блокатори РАС: ІАПФ, АРА II, фіксовані комбінації ІАПФ з гідрохлортіазидом	17,8	92
β-блокатори	15,5	80
Діуретики	15,5	80
Серцеві глікозиди	7,8	40
Статини	7	36
Капіляростабілізуючі	4,6	24
Антиаритмічні засоби	4,7	24
Вазодилататори (молсидомін)	3	16
Блокатори кальцієвих каналів	0,8	4
Периферичні вазодилататори	0,8	4

антиангінальної, гіполіпідемічної та антитромботичної терапії.

У структурі призначень серцево-судинних лікарських засобів (ССЛЗ) (табл. 2) провідну позицію за частотою займали препарати з АТХ-підгрупи «інші кардіологічні засоби» з категорії другорядних метаболічних. Частка їх призначень склала 22,5%, кількість призначень яких на одного хворого становила 1,2, тобто кожен хворий отримував один препарат, а кожен п'ятий хворий – 2 препарати з цієї підгрупи.

Отже, фармакотерапевтичними підгрупами-лідерами за частотою призначень серед ССЛЗ були: інші кардіологічні засоби (С01Е); блокатори РАС, у тому числі в комбінації з діуретиками (С09А); β-адреноблокатори (С07А); діуретики (С03); серцеві глікозиди (С01А) та статини (С10А А – інгібітори ГМГ КоА-редуктази).

У фармакотерапевтичній підгрупі інших кардіологічних засобів (С01Е) лідером за частотою призначень був другорядний препарат мельдоній, що призначався 84% хворих. Другу позицію за частотою призначень у цій підгрупі посів також метаболічний препарат кардіоаргінін, який сьогодні не рекомендований АКН (2013), проте наявний в Державному формулярі ЛЗ України 2015 р.

У ФТ підгрупі інгібіторів АПФ (С09А) лідерами за частотою призначень були лізиноприл та раміприл, відповідно 34% та 20% від загальної кількості призначень у цій підгрупі.

Фармакотерапевтичну підгрупу β-адреноблокаторів (С07А) склали: кардіоселективні β_1-адреноблокатори бісопролол, що був призначений 64% хворих, та бетаксолол – 8% хворим і α+β-адреноблокатор карведилол – 8% хворим. У ФТ підгрупі діуретиків (С03) лідером за частотою призначень був діуретик останньої генерації торасемід (44% хворих). Фуросемід був призначений 28%, калійзберігаючий діуретик спіронолактон – 8% хворих.

У ФТ підгрупі гіполіпідемічних засобів (С10А А) лідером за частотою призначень був аторвастатин – статин першої генерації, його отримували 32% хворих. Гіполіпідемічний засіб більш пізньої генерації розувастатин був призначений тільки чотирьом хворим. Отже, загалом гіполіпідемічну терапію отримували тільки 36% пацієнтів, хоча атеросклероз був діагностований у всіх хворих на ІХС.

У структурі призначень препаратів АТХ-групи В провідні позиції за частотою займали: кровозамінники та перфузійні розчини (57%), що використовувались як розчинники при проведенні парентеральної терапії, а також антитромботичні засоби (42%) (рис.).

У ФТ підгрупі кровозамінників (В05) лідером за частотою призначень був натрію хлорид, який призначався 112 разів. Другу позицію за частотою призначень у цій підгрупі займав магнію сульфат – 44 призначення, рекомендований Уніфікова-

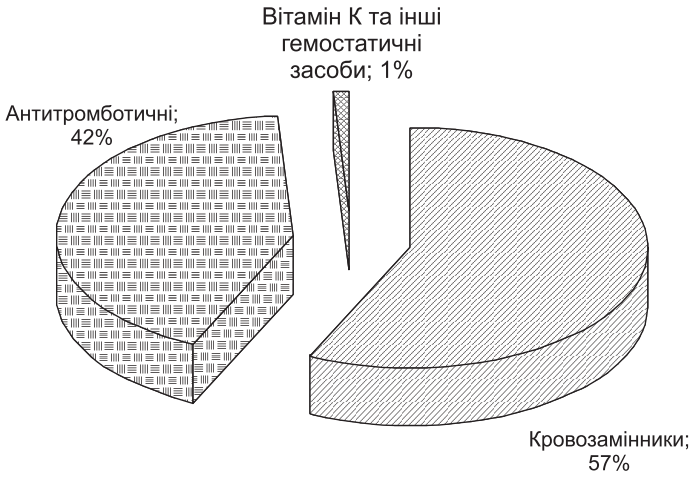


Рис. Структура призначень лікарських засобів, що впливають на систему крові та гемопоез (% від кількості призначень у цій групі)

ним клінічним протоколом лікування ішемічного інсульту як гіпотензивний ЛЗ для стабілізації мозкового кровообігу [2].

У ФТ підгрупі антитромботичних засобів (B01A), що є життєво необхідними для лікування хворих на ІХС, лідерами за частотою призначення були еноксапарин натрію та клопідогрель (по 48 призначень кожен). Призначення варфарину склали 16%, а препаратів ацетилсаліцилової кислоти – 20%. Отже, як і рекомендовано сучасними клінічними рекомендаціями, окремі пацієнти отримували два антиагрегантні засоби.

Підгрупами-лідерами за частотою призначень серед засобів, що впливають на нервову систему, були: психоаналептики (N06B); антипсихотичні засоби (N05A) та інші засоби, що діють на нервову систему (N07). Лідером за частотою призначень у останній підгрупі був мексидол. Його отримували 84% хворих. Мексидол чинить антиоксидантну та антигіпоксичну дію, покращуючи енергетичні процеси в міокарді та мозку, проте на сьогодні немає доказів його ефективності щодо впливу на прогноз перебігу ІХС і зниження серцево-судинних ускладнень. Цитиколін, що відноситься до підгрупи психоаналептиків (N06B), був призначений 24% хворих.

Отже, значну частку призначень склали другорядні ЛЗ метаболічної дії з низьким рівнем доказів ефективності щодо впливу на клінічно значущі наслідки терапії ІХС.

ВИСНОВКИ

Таким чином, отримані дані частотного аналізу за фармакотерапевтичними групами вказують на те, що домінуючими напрямками фармакотерапії хворих на ІХС у даному середньостатистичному українському закладі охорони здоров'я є антиішемічна і антиагрегантна.

Препаратами-лідерами за МНН є ті, що використовувались для забезпечення антиішемічної та антиагрегантної терапії, проте серед лідерів призначення наявні другорядні метаболічні засоби. Життєво необхідні препарати, такі як статини, що мають важливе значення для профілактики та запобігання несприятливих серцево-судинних ускладнень, представлені в терапії хворих на хронічну ІХС недостатньо.

З метою оптимізації фармакотерапії очевидною є необхідність посилення інтенсивності гіполіпідемічної терапії з використанням статинів і зниження кількості призначень другорядних метаболічних лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Наказ МОЗ України №152 від 02.03.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Стабільна ішемічна хвороба серця» [Електронне видання]. – Режим доступу: http://www.dec.gov.ua/mtd/_ihs.html (дата звернення 22.11.2016 р.).*
2. *Наказ МОЗ України від 03.08.2012 №602 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті» [Електронне видання]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_602.html (дата звернення 22.11.2016 р.).*
3. *Морозов А.М., Яковлєва Л.В., Бездітко Н.В. та ін. Оцінка клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи): Метод. рек. – Х., 2013. – 35 с.*
4. *Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – К., 2016. – 177 с.*
5. *Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / за ред. В.В.Шафранського; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – К., 2016. – 452 с.*
6. *Meurice T., Tricot O., Lemesle G. et al. // Arch. Cardiovasc. Dis. – 2015. – Vol. 108 (6-7). – P. 340-346.*
7. *Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. // European Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949-3003.*
8. *Nicholson G., Gandra S.R., Halbert R.J. et al. // Clinicoecon. Outcomes Res. – 2016. – №8. – P. 495-506.*
9. *Nowbar Alexandra N., Howard James P., Finegold J.A. // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 174. – P. 293-298.*
10. *Ritchey M.D., Wall H.K., Gillespie C. et al. // MMWR Morb. Mortal. Wkly. – 2014. – Vol. 63 (21). – P. 462-467.*
11. *Schwalm J.D., McKee M., Huffman M.D., Yusuf S. // Circulation. – 2016. – Vol. 133 (8). – P. 742-755.*
12. *Shi A., Tao Z., Wei P., Zhao J. // Exp. Ther. Med. – 2016. – №12 (3). – P. 1645-1650.*
13. *Wadhera R.K., Steen D.L., Khan I. et al. // J. Clin. Lipidol. – 2016. – Vol. 10 (3). – P. 472-489.*

РЕЗУЛЬТАТИ ЧАСТОТНОГО АНАЛІЗУ ПРИЗНАЧЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ХВОРИМ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЯК КРИТЕРІЙ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

О.Я.Міщенко, Л.В.Яковлєва*, В.Ф.Осташко

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: частотний аналіз; лікарські призначення; фармакотерапія; ішемічна хвороба серця

Мета дослідження – оцінка раціональності фармакотерапії хворих на хронічну ІХС в середньостатистичному українському закладі охорони здоров'я. Проведений ретроспективний аналіз листів призначень лікарських засобів (ЛЗ) 100 хворим на ІХС, частотний аналіз призначень ЛЗ за фармакотерапевтичними (ФТ) групами, міжнародними непатентованими найменуваннями (МНН) та співставлення призначених ЛЗ з тими, що рекомендовані сучасними європейськими та вітчизняними клінічними рекомендаціями. Встановлено, що всі хворі мали супутні захворювання: атеросклероз, серцеву недостатність, гіпертонічну хворобу. Усього було призначено 94 МНН ЛЗ з 9 ФТ груп першого рівня за АТХ класифікацією. Кількість призначень на одного хворого становила 11, що свідчить про поліпрагмазію. Майже 75% призначень склали серцево-судинні ЛЗ (ССЛЗ), антитромботичні та перфузійні розчини. У структурі призначень ССЛЗ провідну позицію за частотою займали другорядні метаболічні засоби: 1,2 призначення на одного хворого. Призначення життєво необхідних ССЛЗ відповідно склали: блокаторів РАС – інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II, а також фіксованих комбінацій ІАПФ з гідрохлортіазидом разом 17,8%, їх отримували 92% хворих; β-блокаторів і діуретиків відповідно по 15,5%, їх отримували 80% хворих; статинів 7%, їх отримували 36% хворих. Лідерами серед антитромботичних ЛЗ були еноксапарин натрію, клопідогрель та ацетилсаліцилова кислота. Домінуючими напрямками фармакотерапії хворих на ІХС були антиішемічний і антиагрегантний. Лідерами за кількістю призначень є другорядні метаболічні засоби. Життєво необхідні препарати, зокрема статини, представлені в терапії хронічної ІХС недостатньо. Для оптимізації фармакотерапії необхідно посилити інтенсивність використання статинів і знизити кількість призначень другорядних метаболічних препаратів.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЧАСТОТНОГО АНАЛИЗА НАЗНАЧЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ БОЛЬНЫМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ФАРМАКОТЕРАПИИ

О.Я.Мищенко, Л.В.Яковлева*, В.Ф.Осташко

Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, Национальный фармацевтический университет*

Ключевые слова: частотный анализ; лекарственные назначения; фармакотерапия; ишемическая болезнь сердца

Цель исследования – оценка рациональности фармакотерапии больных хронической ИБС в среднестатистическом украинском учреждении здравоохранения. Был проведен ретроспективный анализ листов назначений лекарственных средств (ЛС) 100 больным ИБС, частотный анализ назначений ЛС по фармакотерапевтическим (ФТ) группам, международным непатентованным наименованиям (МНН) и сопоставление назначенных ЛС с теми, которые рекомендованы современными европейскими и отечественными клиническими рекомендациями. Было установлено, что все больные имели сопутствующие заболевания: атеросклероз, сердечную недостаточность, гипертоническую болезнь. Всего было назначено 94 МНН ЛС из 9 ФТ групп первого уровня по АТХ классификации. Количество назначений на одного больного составило 11, что свидетельствует о полипрагмазии. Почти 75% назначений составили сердечно-сосудистые ЛС (ССЛС), антитромботические и перфузионные растворы. В структуре назначений ССЛС ведущую позицию по частоте занимали второстепенные метаболические средства: 1,2 назначения на одного больного. Назначения жизненно необходимых ССЛЗ соответственно составили: блокаторов РАС – ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, а также фиксированных комбинаций ИАПФ с гидрохлортиазидом вместе 17,8%, их получали 92% больных; β-блокаторов и диуретиков соответственно по 15,5%, их получали 80% больных; статинов 7%, их получали 36% больных. Лидерами среди антитромботических ЛС были эноксапарин натрия, клопидогрель и ацетилсалициловая кислота. Доминирующими направлениями фармакотерапии больных ИБС были антиишемическое и антиагрегантное. Лидерами по количеству назначений являются второстепенные метаболические средства. Жизненно важные препараты, в частности статины, представлены в терапии хронической ИБС недостаточно. Для оптимизации фармакотерапии необходимо усилить интенсивность использования статинов и снизить количество назначений второстепенных метаболических препаратов.

Адреса для листування:
61013, м. Харків, вул. Челюскінців, 3.
Тел. (57) 704-15-54.
E-mail: clinpharmacol_ipksph@nuph.edu.ua.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 25.11.2016 р.

Доклінічні дослідження



UDC 616.517-085.262:615.262

THE STUDY OF THE SPECIFIC PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF DERMABIN ON THE MODEL OF THE EXPERIMENTAL CONTACT DERMATITIS IN RATS

V.L.Karbovskyy, I.A.Shevchuk, O.V.Kurkina, T.Ye.Makovska*

LLC "Pharmaceutical Plant "Biofarma""
Main Military Medical Hospital*

Key words: psoriasis; contact dermatitis; DERMABIN; betamethasone dipropionate; salicylic acid

In spite of a great number of the existing drugs and methods, as well as introduction of the new ones, the problem of improving the treatment of patients with psoriasis and psoriatic arthritis is still one of the most burning and topical in modern dermatology. In case of such disorders, glucocorticoids are the most effective if combined with keratolytics – the effective agents facilitating the drug penetration directly to the affected area. The aim of the work was to study the specific pharmacological activity of Dermabin medicine on the model of contact dermatitis in rats compared to Diprosalik. In order to reproduce this pathology rats were applied 2,4-dinitrochlorobenzene in the form of 5% ethanol–acetone solution twice a day for 4 days. In 4 days after the first application the area affected by contact dermatitis (CD) was covered with Dermabin or the reference medicine Diprosalic for 14 days. The severity of psoriasis developed was assessed daily based on the change of the skin covering indices: the skin fold thickness and the severity of skin manifestation. It was registered that in animals with the test and reference medicines applied the hemorrhagic crusting began exfoliating on the 4th day of the treatment, which was twice faster than in rats of the control group, and the skin fold thickness significantly decreased. On the 7th and 10th days of the treatment the progressive improvement of the CD affected area was observed in these animals. On the 14th day all rats receiving the active treatment showed significant restoration of their appearance, and the ESR index decreased almost to the level observed in intact animals. At the same time the severity of leucocytosis also reduced. Therefore, the results obtained indicate the marked anti-inflammatory activity of Dermabin medicine in rats with the experimental model of contact dermatitis.

Psoriasis is a chronic recurrent genetically determined disease of multifactorial nature, which is characterized by staging, immune-dependent inflammation, benign hyperproliferation of epidermal cells with their abnormal differentiation accompanied with papulosquamous rash, as well as the possible involvement of the locomotor apparatus and visceral organs to the pathological process. The main peculiarities of this dermatosis are the etiology of the disease that has not been entirely understood, complexity of pathogenic mechanisms of development, frequent recurrence with short disease-free survivals, impairment of the patient's life, decrease of their professional activity and social integration, the frequent development of complicated forms, the increase in the number of cases of the patients' long-term incapacity for employment and disability [10, 13].

The main cause of this autoimmune disease is considered to be disorders of the immune system, which attacks the cells of the own organism by mistake leading to skin inflammation and excessive cell proliferation [17]. The results of many studies prove the leading role of T-lymphocytes and macrophages in development of autoimmune aggression upon skin cells [11, 18]. In recent years much data on the important role of chemokines in the processes of leukocyte migration and distribution in psoriasis have appeared. It has been shown that populations of effector T-lymphocytes release CLA and CCR4 chemokines [8, 21]. CCL20, CCL27 and monokine induced by γ-interferon (MIG) participate in involvement of T-cells to the psoriatic rash zone [14, 15, 21]. Moreover, in psoriasis the release of angiogenic factors and pro-inflammatory cytokines intensifies, and the level of anti-inflammatory cytokines decreases [9, 22].

In spite of a great number of the existing drugs and methods, as well as introduction of the new ones, the problem of improving the treatment of patients with psoriasis and psoriatic arthritis is still one of the most burning and topical in modern dermatology. The treatment success criteria are the time of the clinical effect onset, the skin cleansing from rash, remission duration, improvement of quality of the patient's life. Not least important is the high level of safety, tolerability and comfort of application [4, 19]. The most active drugs of the anti-inflammatory therapy are glucocorticoids possessing the vasoconstrictive and membrane-stabilizing action; they have the suppressor effect on immune factors, inhibit production of pro-inflammatory cytokines and reduce cell proliferation in the affected area [20].

V.L.Karbovskyy – Candidate of Biology (PhD), Deputy Director for Science and Technology of LLC "Pharmaceutical Plant "Biofarma"" (Bila Tserkva)

T.Ye.Makovska – cardiologist of the Main Military Medical Hospital (Kyiv)

In case of the marked keratinisation disorders the efficiency of the therapy with topical steroids is significantly increased if combined with keratolytics – the effective agents facilitating the drug penetration directly to the affected area. Combined medicines of corticosteroids with keratolytics, in particular with salicylic acid, provide more significant therapeutic action in case of psoriasis than each drug individually. Salicylic acid has the keratolytic effect at the stratum corneum level of the epidermis, and a corticosteroid penetrates to deeper skin layers and inhibits the synthesis of pro-inflammatory cytokines and reduces the vessel wall permeability in the uppermost layer of the dermis [16]. Dermabin ointment (produced by "Pharmaceutical Plant "Biofarma" LLC) contains salicylic acid and betamethasone dipropionate. Therefore, the aim of the work was to study the specific pharmacological activity of Dermabin medicine on the model of contact dermatitis in rats compared to Diprosalik.

Materials and Methods

The specific pharmacological activity of Dermabin ("Pharmaceutical Plant "Biofarma" LLC, Bila Tserkva, Ukraine, ointment in tubes, 15 g; its 1 g contains betamethasone dipropionate, being equivalent to 0.5 mg of betamethasone, and 30 mg of salicylic acid) was assessed on the model of contact dermatitis (CD). In order to reproduce this pathology rats were applied 2,4-dinitrochlorobenzene in the form of 5% ethanol–acetone solution on the skin areas (9 cm^2) previously clipped twice a day for 4 days [2]. In 4 days after the first application the affected CD area was covered with Dermabin or the reference medicine Diprosalic (Schering-Plough Labo N.B., Belgium, ointment in tubes, 15 g; its 1 g contains betamethasone dipropionate, being equivalent to 0.5 mg of betamethasone, and 30 mg of salicylic acid). The medicines were applied daily once a day for 14 days. The severity of psoriasis developed was assessed daily based on change of the skin covering indices: the skin fold thickness and the severity of skin manifestation. The skin manifestation severity was assessed in points from 0 to 5 by the skin testing scale [6]: 0 – no reaction; 0.5 – appearance of local foci of hyperemia; 1 – marked hyperemia; 2 – hyperemia and edema; 3 – abrupt rubefaction and edema; 4 – formation of erosions; 5 – hemorrhagic crusting formation.

The experiments were carried out on 40 male white non-pedigree rats weighing 190–230 g. All experimental animals were kept in the vivarium in compliance with sanitary standards on the required diet [7]. All studies were performed in accordance with regulations of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes" [12]. After 10-days isolation period the experimental rats were divided into the following groups by the randomization method: group 1 – the intact control (n=10); group 2 – animals with the experimental CD where Vaseline (ointment in tubes, 30 g, produced by "Phytopharm" PJSC, Ukraine) was applied on the affected areas (n=10); group 3 – animals with the experimental CD + Dermabin (n=10); group 4 – animals with the experimental CD + Diprosalic (n=10).

The assessment of the manifestation severity in the CD area and measurement of the skin fold thickness were performed on the 1^{st}, 4^{th}, 7^{th}, 10^{th} and 14^{th} day of the experiment. The anti-inflammatory activity of the test and reference medicines was determined on the 14^{th} day of the experiment [1].

The peripheral blood indices were determined before application of the medicines and on the 14^{th} day of the experiment. The erythrocyte sedimentation rate (ESR), white blood count and the percentage ratio of certain leukocyte subpopulations in the peripheral blood was determined using common methods [3].

Statistical processing of the results was performed by STATISTICA 6.0 application program package (StatSoft, USA) using Student's t-test, Mann-Whitney U-test and Wilcoxon signed-ranks test [5]. At $p<0.05$ the differences between control and experiment were considered to be significant.

Results and Discussion

The results showed that after 4 days of 2,4-dinitrochlorobenzene application the CD area was formed on the rats' skin, it was characterized by vesicular skin rash, excoriation and formation of a thick, heavy and deep hemorrhagic crusting. In the affected area and dependent areas the edema and inflammatory cells developed, the skin fold increased, its thickness reached 5–6 mm, while in the intact animals it was on the average 2.2 mm ($p<0.05$, Table 1). The skin manifestation severity in three experimental groups was 4.8±0.13 points ($p<0.05$ compared to the group of intact animals where it was 0). This day was considered to be the first day of the therapy, when application of Vaseline, Dermabin and the reference medicine Diprosalic was started directly on the CD area.

In the animals of group 2 (CD + Vaseline) improvements occurred on the 10^{th} day of observation and were evident by the decrease of the skin damage severity on the average up to 4.1 points (Table 1). The skin fold thickness decreased by 25% compared to the corresponding index on the 1^{st} day. In that period in 30% of rats of this group almost compete exfoliation of hemorrhagic crusting formed during dinitrochlorobenzene application was observed, and in the rest of animals only some fragments remained. Complete exfoliation in all animals was over by the 14^{th} day of observation, however, in that period hyperemia and a slight increase of skin

fold thickness was observed compared to intact animals.

In the animals of groups 3 and 4 with application of the test and reference medicine on the CD area the hemorrhagic crusting began exfoliating on the 4th day of the treatment, which was twice faster than in rats of CD + Vaseline group. In that period the skin fold thickness decreased by 10.9% each in CD + Dermabin group and CD + Diprosalic group ($p<0.05$; Table 1). On the 7th and 10th days of the treatment the progressive improvement of the CD affected area was observed. In the groups of the test and reference medicine the skin fold thickness on the 7th day was 17.8 and 15.6% ($p<0.05$), and on the 10th day – 20.9 and 18.6% ($p<0.05$) less compared to the corresponding indices of animals of group 2 (Table 1). On the 14th day all rats receiving active treatment showed a significant restoration of their appearance. In CD + Dermabin group the skin fold thickness decreased by 27.8% ($p<0.05$), and in CD + Diprosalic group by 22.2% ($p<0.05$; Table 1). Therefore, both medicines have the same effect on the abovementioned parameters of the experimental CD in rats. Comparative values of the anti-inflammatory activity of both medicines confirm this: Dermabin – 55.2% and Diprosalic – 58.6%.

Table 1

The effect of Dermabin and Diprosalic on the severity of contact dermatitis (CD) in rats (M±m), n=40

Day of the study	The group of animals	The severity of skin manifestations, score	The skin fold thickness, mm
	Intact	0	2.2 ± 0.13
Day 1	CD + Vaseline	4.8 ± 0.13#	5.7 ± 0.15#
	CD + Dermabin	4.8 ± 0.13#	5.6 ± 0.16#
	CD + Diprosalic	4.8 ± 0.13#	5.5 ± 0.17#
Day 4	CD + Vaseline	4.7 ± 0.15	5.5 ± 0.17
	CD + Dermabin	4.4 ± 0.16	4.9 ± 0.10*
	CD + Diprosalic	4.3 ± 0.15	4.9 ± 0.18*
Day 7	CD + Vaseline	4.5 ± 0.17	4.5 ± 0.22
	CD + Dermabin	3.9 ± 0.18*	3.7 ± 0.15*
	CD + Diprosalic	3.8 ± 0.20*	3.8 ± 0.13*
Day 10	CD + Vaseline	4.1 ± 0.10	4.3 ± 0.21
	CD + Dermabin	3.0 ± 0.15*	3.4 ± 0.16*
	CD + Diprosalic	3.0 ± 0.21*	3.5 ± 0.17*
Day 14	CD + Vaseline	2.9 ± 0.18	3.6 ± 0.16
	CD + Dermabin	1.3 ± 0.15*	2.6 ± 0.16*
	CD + Diprosalic	1.2 ± 0.13*	2.8 ± 0.20*

Note. # – $p<0.05$ in relation to the intact control group; * – $p<0.05$ in relation to CD + Vaseline group.

During the experiment the changes of the peripheral blood indi-

Table 2

Indices of the peripheral blood of rats with the experimental contact dermatitis (CD) after dermal application of Dermabin and Diprosalic for 14 days (M±m), n=40

Index	The group of animals			
	Intact	CD + Vaseline	CD + Dermabin	CD + Diprosalic
Day 1				
ESR, mm/h	2.3 ± 0.30	5.3 ± 0.50#	5.3 ± 0.30	5.4 ± 0.43
Leucocytes, $\times 10^9$/l	7.29 ± 0.49	11.29 ± 0.81#	11.5 ± 0.66	11.32 ± 0.96
Segmented neutrophils, %	21.2 ± 0.89	32.3 ± 1.26#	32.6 ± 1.51	33.2 ± 1.43
Banded neutrophils, %	1.5 ± 0.17	3.7 ± 0.30#	3.3 ± 0.37	3.5 ± 0.34
Eosinophils, %	2.0 ± 0.33	3.1 ± 0.23#	2.9 ± 0.35	3.0 ± 0.26
Lymphocytes, %	72.2 ± 0.93	57.4 ± 1.31#	57.8 ± 1.49	56.7 ± 1.46
Monocytes, %	3.1 ± 0.31	3.5 ± 0.22	3.4 ± 0.16	3.6 ± 0.16
Day 14				
ESR, mm/h	2.1 ± 0.23	4.1 ± 0.28#	3.0 ± 0.26*	3.1 ± 0.31*
Leucocytes, $\times 10^9$/l	7.29 ± 0.43	9.50 ± 0.49#	7.99 ± 0.45*	7.88 ± 0.49*
Segmented neutrophils, %	22.3 ± 1.16	30.3 ± 0.88#	27.0 ± 0.97*	27.5 ± 0.95*
Banded neutrophils, %	1.7 ± 0.15	2.4 ± 0.16#	2.0 ± 0.21	1.9 ± 0.23
Eosinophils, %	2.1 ± 0.23	2.5 ± 0.27	2.3 ± 0.21	2.4 ± 0.16
Lymphocytes, %	70.7 ± 1.13	61.4 ± 0.99#	65.1 ± 1.13*	64.9 ± 1.11*
Monocytes, %	3.2 ± 0.20	3.6 ± 0.31	3.3 ± 0.30	3.4 ± 0.43

Note. # – $p<0.05$ in relation to the intact control group; * – $p<0.05$ in relation to CD+Vaseline group.

ces in all animal groups were also studied (Table 2). Before the treatment all animals with the simulated CD showed a typical reaction on inflammation, namely the double increase of ESR, leucocytosis, the increase of the neutrophil percentage with a slight, but significant shift to the left.

The statistically probable increase in the eosinophil count was also registered. The lymphocyte count in animals of the experimental groups was significantly less than in intact animals.

The study of ESR and the peripheral blood cell composition conducted on the 14th day of the treatment showed a significant improvement in the group of rats with application of Dermabin or Diprosalic medicines on the CD affected area (Table 2). The ESR index in rats of this group decreased almost to the level observed in intact animals. At the same time the severity of leucocytosis also reduced. The percentage of the main leucocyte subpopulations reduced almost to the level of intact rats. Both medicines (Dermabin and Diprosalic) had almost the same effect on the peripheral blood indices of rats with the experimental CD. Concerning the indices in CD + Vaseline group there were significant differences from the indices of intact animals: the high ESR and leucocytosis were observed. The percentage of segmented and banded neutrophils was much higher, and that of lymphocytes was lower than in intact animals (Table 2).

CONCLUSIONS

Therefore, the results obtained indicate the marked anti-inflammatory activity of Dermabin medicine ("Pharmaceutical Plant "Biofarma" LLC) in rats with the experimental model of contact dermatitis. Under conditions of the local inflammatory response induced by 2,4-dinitrochlorobenzene application this medicine significantly reduces the severity of dermatitis developed and decreases the system indices of the inflammatory process. By its properties and composition Dermabin medicine is highly competitive with the reference medicine Diprosalic.

REFERENCES

1. *Булига Л.О., Бутко Я.О., Іванцик Л.Б. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2012. – №6 (31). – С. 18-22.*
2. *Залкан П.М., Иевлева Е.А. Влияние синтетических моющих средств на реактивность кожи морских свинок / В кн.: Актуальные вопросы профессиональной дерматологии. – М., 1965. – С. 106-112.*
3. *Лабораторные исследования в клинике / Под ред. В.В.Меньшикова – М.: Медицина, 1987. – 365 с.*
4. *Псориаз. Клинические рекомендации / Под ред. А.А.Кубановой. – М.: ДЭКС-Пресс, 2008. – 56 с.*
5. *Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.*
6. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.*
7. *Стефанов О., Бухтіарова Т., Коваленко В. та ін. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (видання офіційне). – К. : Моріон, 2009. – С. 37-68.*
8. *Campbell J.J., Haraldsen G., Pan J. et al. // Nature. – 1999. – Vol. 400. – P. 776-780.*
9. *Chiricozzi A. Pathogenic // Actas Dermosifiliogr. – 2014. – Vol. 105, Suppl. 1. – P. 9-20.*
10. *Dubertret L. // Med. Sci. – 2006. – Vol. 22. – P.164-171.*
11. *Eberle F.C., Brück J., Holstein J. et al. // F1000Res. – 2016. – Apr 28. – P. 5.*
12. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.*
13. *Gudjonsson J.E., Elder J.T. // Clin. Dermatol. – 2007. – Vol. 5. – P. 535-546.*
14. *Homey B., Alenius H., Müller A. et al. // Nat. Med. – 2002. – Vol. 8 (2). – P. 157-165.*
15. *Homey B. // Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. – 2004. – Vol. 3. – P. 169-174.*
16. *Koo J., Cuffie C.A., Tanner D.J. et al. // Clin. Ther. – 1998. – Vol. 20. – P. 283-291.*
17. *Lowes M.A., Suárez-Fariñas M., Krueger J.G. // Annu Rev. Immunol. – 2014. – Vol. 32. – P. 227-255.*
18. *Mirshafiey A., Simhag A., El Rouby N.M., Azizi G. // Int. J. Dermatol. – 2015. – Vol. 54 (8). – P. 880-888.*
19. *Pathirana D., Ormerod A.D., Saiag P. et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 2010. – Vol. 24 (1). – P. 117-118.*
20. *Rhen T., Cidlowski J.A. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 35 (16). – P. 1711-1723.*
21. *Schön M.P., Ruzicka T. // Nat. Immunol. – 2001. – Vol. 2. – P. 91.*
22. *Vegfors J., Ekman A.K., Stoll S.W. et al. // Br. J. Dermatol. – 2016. – May 7. [Epub ahead of print]*

ДОСЛІДЖЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ «ДЕРМАБІН» НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТУ У ЩУРІВ

В.Л.Карбовський, І.А.Шевчук, О.В.Куркіна, Т.Є.Маковська*

ТОВ «Фармацевтичний завод "Біофарма"», Головний військовий медичний госпіталь*

Ключові слова: псоріаз; контактний дерматит; дермабін; бетаметазону дипропіонат; саліцилова кислота

Незважаючи на значну кількість вже існуючих та появу нових лікарських засобів та методів терапії, проблема вдосконалення лікування хворих на псоріаз та псоріатичний артрит залишається однією з найгостріших та найактуальніших у сучасній дерматології. Найбільш активними засобами протизапальної терапії при цих захворюваннях є глюкокортикостероїдні гормони в комбінації з кератолітичними засобами – ефективними агентами, які полегшують проникність ліків безпосередньо у вогнище ураження. Метою роботи було дослідження специфічної фармакологічної активності препарату «Дермабін» у порівнянні з препаратом «Дипросалік» на моделі контактного дерматиту у щурів. Для відтворення цієї патології щурам протягом 4-х днів двічі на добу робили аплікації 2,4-динітрохлоробензолу у вигляді 5% етанол-ацетонового розчину. Через 4 доби після першої аплікації на вогнища уражень наносили препарат «Дермабін» або референтний препарат «Дипросалік» протягом 14 днів. Тяжкість розвиненого дерматиту оцінювали щодня за змінами показників шкірного покриву: величиною шкірної складки і тяжкістю шкірних проявів. Показано, що у тварин, яким на вогнище ураження наносили дані препарати, вже на 4-ту добу лікування почала відокремлюватись геморагічна кірка вдвічі швидше, ніж у щурів контрольної групи, а також спостерігалося вірогідне зменшення товщини шкірної складки. На 7-му та 10-ту добу терапії у цих тварин відзначено поступове поліпшення стану вогнища контактного дерматиту. На 14-ту добу у всіх щурів, які отримували активне лікування, спостерігалося значне відновлення зовнішнього вигляду, а значення ШОЕ знизилося майже до рівня, який спостерігався в інтактних тварин. Одночасно зменшилася і вираженість лейкоцитозу. Таким чином, отримані нами результати свідчать про виражену протизапальну активність препарату «Дермабін» у щурів з експериментальною моделлю контактного дерматиту.

ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «ДЕРМАБИН» НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТА У КРЫС

В.Л.Карбовский, И.А.Шевчук, О.В.Куркина, Т.Е.Маковская*

ООО «Фармацевтический завод "Биофарма"», Главный военный медицинский госпиталь*

Ключевые слова: псориаз; контактный дерматит; дермабин; бетаметазона дипропионат; салициловая кислота

Несмотря на значительное количество уже существующих и появление новых средств и методов терапии, проблема совершенствования лечения больных псориазом и псориатическим артритом остается одной из самых острых и актуальных в современной дерматологии. Наиболее активными средствами противовоспалительной терапии при этих заболеваниях являются глюкокортикостероидные гормоны в сочетании с кератолитическими средствами – эффективными агентами, которые облегчают проницаемость лекарств непосредственно в очаг поражения. Целью нашей работы было исследование специфической фармакологической активности препарата «Дермабин» в сравнении с препаратом «Дипросалик» на модели контактного дерматита у крыс. Для воспроизведения этой патологии крысам в течение 4-х дней дважды в сутки делали аппликации 2,4 динитрохлорбензола в виде 5% этанол-ацетонового раствора. Через 4 дня после первой аппликации на очаги поражений наносили препарат «Дермабин» или референтный препарат «Дипросалик» в течение 14 дней. Тяжесть развившегося дерматита оценивали ежедневно по изменениям показателей кожного покрова: величине кожной складки и тяжести кожных проявлений. Показано, что у животных, которым на очаг поражения наносили исследуемый и референтный препараты, уже на 4-е сутки лечения начала отторгаться геморрагическая корка вдвое быстрее, чем у крыс контрольной группы, а также наблюдалось достоверное уменьшение толщины кожной складки. На 7-е и 10-е сутки терапии у этих животных отмечено постепенное улучшение состояния очага контактного дерматита. На 14-е сутки у всех крыс, получавших активное лечение, наблюдалось значительное восстановление внешнего вида, а значение СОЭ снизилось почти до уровня, который наблюдался в интактных животных. Одновременно уменьшилась и выраженность лейкоцитоза. Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о выраженной противовоспалительной активности препарата «Дермабин» у крыс с экспериментальной моделью контактного дерматита.

Address for correspondence:
37, Kyivska str., Bila Tserkva, 09100.
Tel. (66) 103-77-50. E-mail: publication@biofarma.ua.
LLC "Pharmaceutical Plant "Biofarma""

Received in 14.09.2016

UDC 616.36-099.036.2:57.084.1

THE EFFECT OF THE GERMANIUM COMPLEX WITH NICOTINIC ACID ON OXIDATIVE MODIFICATION OF CARDIAC AND HEPATIC PROTEINS IN THE EXPERIMENTAL CHRONIC INTOXICATION WITH DOXORUBICIN IN RATS

V.P.Narokha

Bogomolets National Medical University

Key words: germanium; nicotinic acid; oxidative modification of proteins; myocardium; liver; doxorubicin

Anthracycline antitumor antibiotics are widely used for the treatment of malignancies, but this group of drugs is known for their cytotoxic effects, especially cardiotoxicity. It has been proven that the adverse effect of anthracyclines on tissues is based on formation of the reactive oxygen species that enhance development of the oxidative stress. Among the body biomolecules proteins are the most sensitive to peroxidation; they can be the primary markers in determining this pathological process at the cellular level. To identify and prevent the oxidative stress is important for prevention of further tissue apoptosis and necrosis. The aim of the study was to investigate the effect of nicotinic acid and the complex compound of germanium with nicotinic acid (MIGU-1) on oxidative modification of myocardial and hepatic proteins in the experimental chronic intoxication with doxorubicin (CID) in rats. The pattern of modifications in the content of protein peroxidation products (neutral and basic 2,4-dinitrophenylhydrazine) in cardiomyocytes and hepatocytes in rats has been determined; it shows intensification of the oxidative stress in CID. Nicotinic acid in the dose of 10 mg/kg daily did not exhibit the hepatoprotective effect in CID. It has been proven that the use of the new complex compound of germanium with nicotinic acid in the dose of 10 mg/kg daily provide attenuation of protein peroxidation in rats' cardiomyocytes and hepatocytes in CID. The results obtained allow considering MIGU-1 as a drug with a possible cytoprotective activity, and its further study may be topical and prospective.

Adverse reactions to drug products take an important place in the structure of morbidity and mortality. Anticancer chemotherapy causes approximately 30% of all adverse reactions, cardiotoxicity being the most common one among them [6]. Formation of active oxygen species and their ability to bind to proteins of myocytes, which can significantly reduce the myocardial contractility, are major adverse effects of anthracyclines on the myocardium [11]. The study of protein oxidative modification (POM) is stipulated by the role of proteins in the cell and in the body as a whole. In addition, they are more susceptible to free radical oxidation, and their oxidation is the earliest and most stable indicator of the intensity of generation of active oxygen species which can be mediators of the cell damage in cardiovascular diseases [4, 9, 15].

Considering the pathological role of the oxidative stress in development of diseases and new data on the antioxidant properties of nicotinic acid [12, 14] and efficacy of complex compounds of germanium with nicotinic acid [2-4] the aim of this work is to study POM in cardiomyocytes and hepatocytes under the effect of nicotinic acid and the complex compound of germanium with nicotinic acid (MIGU-1) synthesized for the first time in the laboratory of the Department of General Chemistry and Polymers of the I.I.Mechnikov Odessa National University under the supervision of professor I.Y.Seifullina on the model of chronic intoxication with doxorubicin (CID) in rats.

Materials and Methods

Experiments were carried out on Wistar albino rats weighing 180-220 g according to the European Union Directive 2009/10/63 EU on the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. All animals were divided into 4 groups of 10 animals each: 1) animals receiving 0.9% NaCl intramuscularly once a week for 5 weeks (group 1, control); 2) animals receiving doxorubicin (DOX) intramuscularly in the dose of 5 mg/kg once a week for 5 weeks (group 2); 3) animals receiving DOX intramuscularly once a week for 5 weeks with concomitant intraperitoneal administration of nicotinic acid in the dose of 10 mg/kg/day (group 3); 4) animals receiving DOX intramuscularly once a week for 5 weeks with concomitant intraperitoneal administration of complex MIGU-1 in the dose of 10 mg/kg/day (group 4).

Evaluation of POM intensity was based on the reaction of protein carbonyl derivatives and Schiff bases with 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) with formation of neutral and basic 2,4-dinitrophenylhydrazones [1]. The optical density of the dinitrophenylhydrazones formed was recorded at the wavelengths of 346 nm and 370 nm (neutral aldehyde and ketone oxidative modification products) and at 430 nm and 530 nm (basic aldehyde and ketone oxidative modification products). The resulting values were calcu-

V.P.Narokha – teaching assistant of the Department of Pharmaceutical, Biological and Toxicological Chemistry of the Bogomolets National Medical University (Kyiv)

Table 1

The content of protein oxidative modification products in the heart muscle of rats, CU/mg of protein (M±m), n=40

Group	Neutral products		Basic products	
	356 nm, aldehyde products	370 nm, ketone products	430 nm, aldehyde products	530 nm, ketone products
Control	0.65 ± 0.04	0.44 ± 0.04	0.32 ± 0.03	0.23 ± 0.02
CID	0.67 ± 0.06	0.85 ± 0.07*	0.74 ± 0.06*	0.54 ± 0.05*
CID + nicotinic acid 10 mg/kg	0.66 ± 0.05	0.68 ± 0.05*/#	0.56 ± 0.04*/#	0.39 ± 0.03*/#
CID + MIGU-1 10 mg/kg	0.68 ± 0.06	0.59 ± 0.04*/#	0.49 ± 0.05*/#	0.32 ± 0.03*/#

Note. * – comared to the control group (p<0.05); # – compared to the group with CID (p<0.05).

lated per 1 mg of the total protein using Lowry method [13].

Mean values were compared using either the t-test or Mann-Whitney U-test for non-parametric quantitative sampling. Excel and Statistica 6.0. programmes were used for statistical analysis. All results are presented as M ± m where M – is the mean value, m – is the standard deviation, p – is the significance level (p ≤ 0.05).

Results and Discussion

The increase in POM products in cardiomyocytes and hepatocytes in rats with CID indicates the activation of free radical processes and development of the oxidative stress.

The studies have shown that the content of neutral derivatives in rat hearts (registration at 356 and 370 nm) is 2-fold higher than the content of alkaline derivatives (registration at 430 and 530 nm) (Tab. 1). These results suggest that the secondary markers of the oxidative stress, neutral aldehyde products of POM, dominate in the control group [7].

As a result of the studies conducted, a significant almost 2-fold increase in alkaline products was observed in cardiomyocytes in animals with CID. In these conditions formation of protein carbonyl derivatives may be due to oxidation of amino acid residues, which have alkaline properties.

The analysis of the POM product content in the liver showed a significant increase in the concentrations of the following compounds: the content of both neutral and basic aldehyde- and ketone-dinitrophenylhydrazones was significantly higher compared to the control group (Tab. 2).

The injection of nicotinic acid caused a reduction in POM products though the reduction in neutral and basic products was not statistically significant.

In the group of rats receiving a complex MIGU-1 a statistically significant reduction in neutral (34.9% for aldehyde products and 28.6% for ketone products, p < 0.05) and basic (23.3% for aldehyde products and 29.1% for ketone products, p < 0.05) POM products was observed compared to the group of untreated animals with CID. At the same time, the levels of neutral and basic aldehyde products did not significantly differ from those in the control group, indicating a significant inhibition of free radical oxidation of the protein molecules when MIGU-1 was used in CID.

Despite numerous studies of causes of DOX cytotoxicity, especially on the myocardial tissue, this problem is not fully understood and is the subject of debate. It has been proven that DOX is able to enhance the oxidative stress [5], but there is an assumption that anthracycline antibiotics can inhibit the activity of alpha-actin, heavy and light chains of myosin, troponin-I and desmin [10].

Table 2

The content of protein oxidative modification products in liver of rats, CU/mg of protein (M±m) n=40

Group	Neutral products		Basic products	
	356 nm, aldehyde products	370 nm, ketone products	430 nm, aldehyde products	530 nm, ketone products
Control	0.92±0.08	1.06±0.09	0.84±0.07	0.92±0.08
CID	1.49±0.13*	1.75±0.14*	1.46±0.11*	2.13±0.16*
CID +nicotinic acid 10 mg/kg	1.25±0.11*	1.52±0.11*	1.27±0.11*	1.84±0.17*
CID +MIGU-1 10 mg/kg	0.97±0.08#	1.25±0.11#	1.12±0.11#	1.51±0.15*/#

Note. * – compared to the control group (p<0.05); # – compared to the group with CID (p<0.05).

Decrease in the contractile protein expression and POM enhancement may be associated with the loss of the contractile function by myofibrils and the final myocardial dysfunction. According to some authors, there is also a correlation between liver diseases and the use of anthracycline antibiotics [8]. Since the liver performs many metabolic functions in the human body, its protection from toxic damage by anthracycline antibiotics is also important.

Therefore, the data on POM changes in the heart and liver in rats with CID after introduction of the complex of germanium with nicotinic acid (MIGU-1) indicate the probable cytoprotective effects of the complex studied, namely inhibition of free radical oxidative processes in cardiomyocytes and hepatocytes. It has been determined that the effectiveness of the new MIGU-1 combination is significantly superior to the effects of nicotinic acid, and it may indicate its probable cardioprotective and hepatoprotective effects and the prospect of further studies of its cytoprotective effects.

CONCLUSIONS

1. The results obtained indicate a deep oxidative damage of cardiomyocyte and hepatocyte proteins in chronic intoxication with doxorubicin in rats.

2. A new drug MIGU-1 (complex of germanium with nicotinic acid) in the dose of 10 mg/kg inhibits protein peroxidation processes in chronic intoxication with doxorubicin. It allows considering MIGU-1 as a drug with a possible cytoprotective activity, and its further study may be topical and prospective.

REFERENCES

1. *Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов Г.Е. // Вопросы мед. химии. – 1995. – Т. 41, №1. – С. 24-26.*
2. *Кресюн В.Й., Сейфулліна І.Й., Годован В.В. // Одеський мед. журн. – 2011. – №1 (123). – С. 31-35.*
3. *Лук'янчук В.Д., Сейфулліна І.Й., Літвиненко Д.Ф., Марцинко О.Е. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2016. – №1 (47). – С. 3-13.*
4. *Ніженковська І.В., Сейфулліна І.Й., Нароха В.П. та ін. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2016. – №2 (48). – С. 74-79.*
5. *Barry E., Alvarez J.A., Scully R.E. et al. // Expert Opin Pharmacother. – 2007. – Vol. 8. – P. 1039-1058.*
6. *Cross M.J., Berridge B.R., Clements P.J.M. et al. // Br. J. Pharmacol. – 2015. – Vol. 172 (4). – P. 957-974.*
7. *Dalle-Donne I., Rossi R., Colombo R. et al. // Clin. Chem. – 2006. – Vol. 52 (4). – P. 601-623.*
8. *Damodar G., Smitha T., Gopinath S. et al. // Ann. Med. Health Sci. Res. – 2014. – Vol. 4 (1). – P. 74-79.*
9. *Dunlop R.A., Brunk U.T., Rodgers K.J. // Intern. Union of Biochemistry and Molecular Biol. – 2009. – №61 (5). – P. 522-527.*
10. *Kim Y., Ma A., Kitta K. et al. // Mol. Pharmacol. – 2003. – Vol. 63. – P. 368-377.*
11. *Lewis W., Kleinerman J., Puszkin S. // Canc. Res. – 1982. – Vol. 50. – P. 547-553.*
12. *Li S.Q., Fenq L., Jianq W.D. et al. // Fish Shellfish Immunol. – 2016. – Vol. 55. – P. 212-222.*
13. *Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randal R.I. // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193, №1. – P. 265-275.*
14. *Silva de Paula E., Carneiro M.F., Grotto D. et al. // J. Toxicol. Environ. Health A. – 2016. – Vol. 79 (4). – P. 174-183.*
15. *Stadtman E.R., Levine R.L. // Amino Acids. – 2003. – №25 (3-4). – P. 207-218.*

ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ НА ОКИСНУ МОДИФІКАЦІЮ БІЛКІВ СЕРЦЯ ТА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ДОКСОРУБІЦИНОМ

В.П.Нароха

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

Ключові слова: германій; нікотинова кислота; окисна модифікація білків; міокард; печінка; доксорубіцин

Протипухлинні антибіотики з групи антрациклінів широко використовуються для лікування злоякісних новоутворень, однак препарати даної групи відомі своїм цитотоксичним ефектом, особливо розвитком кардіотоксичності. Доведено, що в основі ушкоджувальної дії антрациклінів на тканини лежить утворення активних форм кисню, які посилюють розвиток оксидативного стресу. Серед біомолекул організму найбільш чутливими до процесів перекисного окиснення є білки, які можуть бути первинним маркером у визначенні на клітинному рівні даного патологічного процесу. Визначення та попередження розвитку оксидативного стресу є важливим для запобігання подальшого апоптозу та некрозу тканин. Мета дослідження полягала у вивченні впливу нікотинової кислоти та комплексної сполуки германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1) на окисну модифікацію білків у міокарді та печінці щурів при експериментальній хронічній інтоксикації доксорубіцином. Встановлено характер змін вмісту продуктів перекисного окиснення білків (2,4-динітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру) в кардіоміоцитах та гепатоцитах щурів, який свідчить про посилення оксидативного стресу в умовах хронічної інтоксикації доксорубіцином. Нікотинова кислота в дозі 10 мг/кг щоденно не чинила

гепатопротекторного впливу в умовах ХІД. Доведено, що використання нової координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою в дозі 10 мг/кг щоденно сприяє затуханню процесу перекисного окиснення білків у кардіоміоцитах та гепатоцитах щурів на тлі ХІД. Отримані результати дозволяють розглядати МІГУ-1 в якості препарату з вірогідною цитопротекторною активністю, а його подальше вивчення актуальним та перспективним.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ НА ОКИСЛИТЕЛЬНУЮ МОДИФИКАЦИЮ БЕЛКОВ СЕРДЦА И ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ДОКСОРУБИЦИНОМ

В.П.Нароха

Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца

Ключевые слова: германий; никотиновая кислота; окислительная модификация белков; миокард; печень; доксорубицин

Противоопухолевые антибиотики из группы антрациклинов широко используются для лечения злокачественных новообразований, однако препараты данной группы известны своим цитотоксическим эффектом, особенно развитием кардиотоксичности. Доказано, что в основе повреждающего действия антрациклинов на ткани лежит образование активных форм кислорода, которые усиливают развитие оксидативного стресса. Среди биомолекул организма наиболее чувствительными к процессам перекисного окисления являются белки, которые могут быть первичными маркерами в определении на клеточном уровне данного патологического процесса. Выявление и предупреждение развития оксидативного стресса являются важными для предотвращения последующего некроза и апоптоза тканей. Целью исследования было изучение влияния никотиновой кислоты и координационного соединения германия с никотиновой кислотой (МИГУ-1) на окислительную модификацию белков в миокарде и печени крыс при экспериментальной хронической интоксикации доксорубицином (ХИД). Установлен характер изменений содержания продуктов перекисного окисления белков (2,4-динитрофенилгидразонов нейтрального и основного характера) в кардиомиоцитах и гепатоцитах крыс, который указывает на усиление оксидативного стресса в условиях ХИД. Никотиновая кислота в дозе 10 мг/кг ежедневно не выявила гепатопротекторного влияния в условиях ХИД. Доказано. что использование нового координационного соединения германия с никотиновой кислотой в дозе 10 мг/кг ежедневно способствует затуханию процесса перекисного окисления белков в кардиомиоцитах и гепатоцитах на фоне ХИД. Полученные результаты позволяют рассматривать МИГУ-1 в качестве препарата с возможной цитопротекторной активностью, а его изучение актуальным и перспективным.

Address for correspondence:
22, Pushkinska str., Kyiv, 01004.
Tel. (97) 644-84-51. E-mail: v.narokha@ukr.net.
Bogomolets National Medical University

Received in 21.03.2016

UDC 582.893:615.451.16: 615.252/.254:612.461:615.272:615.015.21

THE RENAL EFFECTS OF THE GOUTWEED (*AEGOPODIUM PODAGRARIA L.*) TINCTURE AND METFORMIN IN DEXAMETHASONE-TREATED RATS

O.V.Tovchiga, S.Yu.Shtrygol', A.V.Taran, T.K.Yudkevich

National University of Pharmacy

Key words: Aegopodium podagraria L.; dexamethasone; metformin; rats; combined drugs; kidney

The tincture obtained from the goutweed (Aegopodium podagraria L.) aerial part is characterized by favourable metabolic and organoprotective effects and can partially increase the efficacy of metformin in the animals receiving high doses of dexamethasone. The aim of this study was to assess the effect of the goutweed tincture combined with metformin on the excretory renal function and the state of mineral metabolism in dexamethasone-treated rats. The animals were divided into 5 groups as follows: intact control, dexamethasone (untreated), dexamethasone + metformin, 50 mg/kg intragastrically; dexamethasone + goutweed tincture, 1 ml/kg intragastrically; dexamethasone + metformin, 50 mg/kg intragastrically + goutweed tincture, 1 ml/kg intragastrically. Dexamethasone was administered in the dose of 5 mg/kg subcutaneously for 5 days. On day 5 the status of the excretory renal function (ERF) was assessed in the water-loading test. No evidence of the abrupt changes in the functional state of the kidney was observed under the effect of dexamethasone. Combination of the goutweed tincture with metformin did not cause an unfavourable effect on the kidney function; it was evident from the stability of partial kidney function markers, including the indices of sodium transport, as well as the plasma electrolyte content. The advantages of the combination studied (compared to the monotherapy with metformin) are reduction of proteinuria and enzymuria, as well as normalization of the blood potassium content increased against the background of dexamethasone. The results substantiate the expedience of combining the goutweed tincture with metformin and the further studies of such combination.

The combined use of conventional medicines with herbal drugs and phytochemical constituents necessitate verification of the expediency of such combinations. These aspects are of special significance in case of metabolic syndrome and type 2 diabetes because of the need in lifelong treatment together with high prevalence of these diseases. Potential herb–drug pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions are highly possible in such patients who are getting more interested in traditional herbal medicines. From the other point of view, herbal drugs may enhance the efficacy of the conventional antihyperglycemic medicines and favourably broaden their pharmacodynamics [16].

The object of our study is goutweed (*Aegopodium podagraria L.*, GW) that has been used in traditional medicine for a long time and is under extensive research now. Hydroxycinnamic acids, flavonoids, protein-polysaccharide complex components, micro- and macroelements were identified in its raw material [6, 14]. A dry extract and the tincture obtained from the GW aerial part are standardized for the hydroxycinnamic acids content and are characterized by the low toxicity level confirmed experimentally [6, 8]. These drugs exert the antihyperglycemic, normouricemic, nephro- and hepatoprotective effects [6, 8, 17]. Only the GW tincture appeared to be especially effective in carbohydrate metabolism disorders, and recently the expediency of its combining with metformin as the widely prescribed first line agent of peroral normoglycemic drugs was substantiated [18, 19]. The tincture partially increases the efficacy of metformin in dexamethasone-treated rats (the permissive effect in regard to glucose and lipid metabolism normalization, reduction in the plasma ALT activity and increase in the urea clearance, as well as normalization of the plasma ALP activity) [18, 19]. It is generally accepted that the kidney is among the target organs in diabetes and dyslipidemia, while polymodal nephrotropic effects are inherent to the GW tincture [6, 8, 17]; therefore, it is expedient to complete the aforesaid data with the results concerning the kidney function and mineral metabolism.

The aim of this study was to assess the effect of the goutweed tincture combined with metformin on the excretory renal function and the state of mineral metabolism in dexamethasone-treated rats.

Materials and Methods

Outbred albino rats from the Central Research Laboratory of the National University of Pharmacy were used. Male rats weighing 180-240 g were kept under controlled standard conditions, on a natural light-dark cycle [4]. All the protocols were approved by the Bioethics Commission of the National University of Pharmacy and were in accordance with "Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the pro-

O.V.Tovchiga – Candidate of Pharmacy (PhD), a postdoctorate researcher of the Department of Pharmacology of National University of Pharmacy (Kharkiv)

tection of animals used for scientific purposes."

The animals were divided into 5 groups as follows: intact control, dexamethasone (untreated), dexamethasone + metformin, 50 mg/kg intragastrically; dexamethasone + GW tincture, 1 ml/kg intragastrically; dexamethasone + metformin, 50 mg/kg intragastrically + GW tincture, 1 ml/kg intragastrically (n=6-7 in each group). Dexamethasone (solution for injection, 4 mg/ml, KRKA, d. d., Slovenia) was administered in the dose of 5 mg/kg subcutaneously for 5 days as characterized previously [18, 19]. Metformin was used in the dose of 50 mg/kg intragastrically since it was expedient to use low doses while studying the possibility of synergism (still this dose was found to be effective on the model of diabetes [20]). The dose of 1 ml/kg intragastrically in the GW tincture was chosen since being safe in the intact animals [17] it demonstrated efficacy in animals with carbohydrate metabolism disorders as described in [18, 19]. The interval between the administration of the GW tincture and metformin equalled 40 min to minimize interaction at the level of absorption. On day 5 in 40 min after the drugs administration (the rats fasted for 12 hours before it) the status of the excretory renal function (ERF) was determined. After introduction of water loading at a rate of 3% of the body weight the urine was collected for two hours. The animals were previously adapted to the conditions of the experiment [3]. After this, heparinized blood samples were drawn by exsanguination from barbiturate-anesthetized animals and the plasma was separated immediately by centrifugation.

The sodium and potassium content in the urine and the blood plasma was measured using the flame photometry method, creatinine – by Jaffe reaction. The protein concentration in the urine was assayed by the reaction with sulphosalicylic acid, the alkaline phosphatase (ALP) activity – by measurement of the amount of phenol liberated from the hydrolysed substrate. The content of calcium and inorganic phosphates in the plasma was determined using the reactions with arsenazo III ligand and with molybdic acid, respectively. Commercially-available kits from Filisit-Diagnostika (Ukraine) were used. By the generally accepted formula, creatinine, protein, sodium and potassium excretion were calculated, as well as Na^+/K^+ ratio in the urine and plasma. The creatinine and sodium concentration in the plasma and urine were also used for estimation of the glomerular filtration rate (GFR), the relative water reabsorption (R_{H20}), the absolute and relative sodium reabsorption, its proximal and distal transport ($RpNa^+$ and $RdNa^+$) [7].

Medians, 25% and 75% percentiles (upper and lower quartiles), were calculated, as well as the traditionally used arithmetic means and their standard errors (M±m). Taking into account a problematical character of multiple comparisons in pharmacology and toxicology the comparison of the central tendencies of independent samples was performed using Mann-Whitney U-criterion.

Results and Discussion

Dexamethasone-induced model is commonly used for the studies of drugs affecting the pathogenetic mechanisms of type 2 diabetes and the metabolic syndrome [4]. A significant increase in basal glycemia and the liver glycogen level, as well as reduction of insulin sensitivity and tolerance to the glucose load were observed in our studies under the effect of dexamethasone in the dose of 5 mg/kg as reported previously [18]. There were negative changes in lipid metabolism and catabolic changes with the body weight decrease and increase in the plasma urea and its renal excretion. The AST and especially ALT activity in the blood plasma was elevated, and it was associated with the metabolic changes (possibly gluconeogenesis intensification) rather than with a marked cytolysis (indirectly confirmed with the absence of increase of the γ-glutamyltransferase activity as a sensitive marker of the hepatocyte injury) [18, 19].

According to the results obtained in the current study (Tab. 1, 2) there were no changes in parameters undergoing a strict homeostatic regulation, such as plasma sodium and calcium. The creatinine content remained practically unchanged (the slight tendency to the increase was seen in all groups receiving dexamethasone), as well as the GFR rate, together with the unchanged plasma sodium providing the stability of the filtered load of Na^+. All these data indicate the absence of the severe nephrotoxic effect that is expected taking into account dexamethasone pharmacological properties. Besides, this drug is characterized by the minimal mineralocorticoid activity [9]. As seen from Tab. 1, 2, the plasma and urine Na^+/K^+ ratios, which are usually considered to be reliable markers of the mineralocorticoid control of the distal tubules, do not show any significant differences between the groups. In rats receiving dexamethasone the sodium and potassium excretions were equally increased (the natriuresis increase in the untreated group was not found to be statistically significant because of high inter-individual variability of this value). High inter-individual variability was also inherent to $RpNa^+$ and $RdNa^+$, both of these values, especially $RpNa^+$, showed a clear tendency to reduction and a statistically significant decrease in relative sodium reabsorption was observed (Tab. 2). In the animals receiving metformin relative sodium reabsorption approximated to the value of the intact control, and the excretion of this cation slightly decreased. When metformin was used in com-

Table 1

The effect of the goutweed tincture and metformin on the biochemical values of plasma in rats receiving dexamethasone; Mean ± S.E.M; Q_{50} (Q_{25}–Q_{75}), n=5–7 in each group

Indices	Intact control	Dexamethasone	Dexamethasone + metformin, 50 mg/kg	Dexamethasone + GW tincture, 1 ml/kg	Dexamethasone + metformin, 50 mg/kg + GW tincture, 1 ml/kg
Plasma creatinine, μM/l	64.7±3.20 **65.8** (58.1–71.3)	75.6±4.25 **78.8** (70.5–79.3)	71.4±3.40 **70.5** (70.5–70.5)	67.9±2.78 **70.5** (64.3–72.1)	73.0±4.38 **74.6** (67.0–78.8)
Plasma sodium, mmol/l	154±5.84 **146** (141–169)	150±5.88 **150** (144–158)	147±6.81 **148** (140–152)	148±6.79 **147** (140–152)	145±6.79 **148** (131–160)
Plasma potassium, mmol/l	4.17±0.15 **4.23** (3.95–4.37)	4.88±0.38* **4.75** (4.29–5.24)	4.96±0.20*^ **5.04** (4.60–5.12)	4.67±0.26 **4.39** (4.30–4.99)	4.40±0.18 **4.30** (4.22–4.73)
Plasma Na^+/K^+ ratio	36.0±2.44 **36.3** (31.7–39.2)	31.5±2.30 **32.1** (21.8–33.9)	30.9±2.35 **29.4** (27.1–34.7)	32.5±2.16 **32.0** (28.5–34.5)	33.1±1.39 **32.5** (30.4–35.7)
Plasma calcium, mmol/l	2.11±0.09 **2.12** (1.97–2.24)	2.11±0.14 **2.06** (1.95–2.29)	1.97±0.13 **2.03** (1.70–2.22)	2.11±0.09 **2.10** (2.08–2.19)	1.86±0.15 **1.90** (1.73–2.03)
Plasma inorganic phosphate, mmol/l	2.17±0.43 **2.23** (1.23–3.09)	2.51±0.14 **2.48** (2.23–2.79)	2.18±0.20^ **2.13** (1.95–2.50)	2.73±0.24 **2.43** (2.38–3.19)	3.03±0.16# **3.14** (2.99–3.18)

Note. * – p<0.05 compared to the intact control; # – p<0.05 compared to the untreated group; ^ – p<0.05 compared to the group receiving metformin and GW tincture. GW – goutweed. Medians are given in bold.

bination with the GW tincture, these changes were not observed, and the indices of sodium transport were close to that of the untreated group receiving dexamethasone. The same situation was registered in rats receiving GW reduction per se. Besides, in both groups treated with the tincture there was a decline of R_{H_2O}, and it reached its statistical significance in the group receiving the combination studied. Diuresis was increased to some extent in these rats.

An increase in the plasma potassium level was seen in dexamethasone-treated rats. The significantly increased potassium excretion in the untreated group indicates the counteraction of the renal mechanisms to hyperkalemia development, still not providing the complete normalization of this value. The changes in potassium exchange in this group can be attributed to redistribution of the cation between tissue depots and the blood plasma. It can be noted that these processes are closely interrelated with insulin effects and its ability to increase the cellular potassium uptake is generally known. Potassium exchange is considered as an important link between carbohydrate metabolism and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) with the numerous feedbacks [12]. As described previously [18], insulin resistance was clearly seen in dexamethasone-treated rats, but further research is needed to verify an assumption about its involvement into potassium redistribution. However, neither insulin resistance [18], nor the plasma potassium level (Tab. 1) improved under the effect of metformin (presumably because of the respectively low dose used). It has been shown that the state of RAAS is not indifferent for metformin efficacy in diabetic animals [15], but in that work a substantial RAAS activation was achieved, and it was not seen in our studies. The GW tincture, in contrast to metformin, was able to normalize the plasma potassium: this value in both groups treated with the tincture did not show any significant differences with the intact group data, and statistically significant differences were registered between the group receiving metformin per se and the group receiving the combination studied. In the latter the potassium excretion increased insignificantly, and, as stated above, there were no distinct signs of aldosterone involvement into these changes. Therefore, kalemia maintenance is with high probability linked to the extrarenal mechanisms of the GW tincture action and can be associated with overcoming insulin resistance [18], as well as with the other processes at the level of membrane transport (phenolic compounds present in GW can mediate such effects as discussed in [6, 18]). In the context of the parameters studied it is not without interest that the inorganic phosphates content in the plasma increased in the group re-

Table 2

The effect of the goutweed tincture and metformin on the kidney function in rats receiving dexamethasone; Mean ± S.E.M; Q_{50} (Q_{25}–Q_{75}), n=5–7 in each group

Indices	Intact control	Dexamethasone	Dexamethasone + metformin, 50 mg/kg	Dexamethasone + GW tincture, 1 ml/kg	Dexamethasone + metformin, 50 mg/kg + GW tincture, 1 ml/kg
Diuresis, ml/100 g for 2 h	2.18±0.26 **2.07** (1.62–2.76)	1.87±0.25 **2.15** (1.54–2.30)	2.13±0.40 **2.09** (1.56–2.87)	2.30±0.33 **2.00** (1.73–2.89)	2.97±0.50 **3.31** (2.31–3.71)
Creatinine excretion, μM/100 g for 2 h	4.72±0.31 **5.01** (4.48–5.04)	4.36±0.40 **4.03** (3.62–5.21)	5.17±0.59 **5.44** (5.07–6.15)	4.05±0.72 **3.75** (2.71–4.93)	4.93±0.79 **4.79** (3.55–5.69)
GFR, ml/min for 100 g	0.611±0.038 **0.600** (0.538–0.667)	0.493±0.065 **0.477** (0.381–0.572)	0.580±0.082 **0.589** (0.555–0.714)	0.509±0.097 **0.465** (0.308–0.708)	0.569±0.100 **0.509** (0.426–0.599)
Filtered load of Na^+, μM/min per100 g	93.4±5.81 **90.3** (87.0–101.9)	73.7±11.0 **70.9** (57.7–97.0)	80.3±12.1 **83.5** (70.2–93.5)	74.8±14.2 **66.5** (47.0–100.1)	83.6±17.2 **70.6** (57.5–83.4)
ALP activity in the urine, μcat/l	1.09±0.36 **1.17** (0.30–1.55)	1.66±0.21 **1.83** (1.33–1.90)	1.88±0.51 **1.57** (0.94–2.89)	0.88±0.27# **0.66** (0.53–1.37)	1.10±0.38 **0.73** (0.53–1.27)
ALP activity in the urine, μcat/1 g of the excreted protein	14.2±4.45 **13.2** (7.71–16.7)	17.0±3.11 **15.1** (13.2–17.7)	9.07±2.00 **7.89** (6.70–11.2)	6.98±2.61## **4.24** (3.84–10.6)	11.3±3.32# **9.57** (8.00–10.5)
ALP activity in the urine, μcat/1 μmol of creatinine	0.216±0.070 **0.260** (0.061–0.287)	0.383±0.040* **0.352** (0.329–0.421)	0.349±0.078 **0.265** (0.245–0.482)	0.210±0.040 **0.238** (0.212–0.255)	0.234±0.073 **0.151** (0.108–0.372)
Protein excretion, μg/1 ml of the glomerular filtrate	2.10±0.36 **2.06** (1.49–2.11)	3.51±0.78 **3.53** (2.02–4.49)	5.57±1.30** **5.46** (4.06–6.97)	5.24±0.82** **4.81** (3.74–6.53)	4.24±0.83* **3.67** (3.33–5.06)
Relative R of H_2O, %	96.88±0.51 **97.52** (95.52–98.06)	96.83±0.26 **96.87** (96.62–97.25)	96.14±1.35 **97.25** (95.28–97.73)	95.90±0.45 **95.51** (95.17–96.51)	95.58±0.53* **95.01** (94.72–96.16)
Absolute R of Na^+, %	93.2±5.76 **89.8** (86.9–102)	73.3±11.0 **70.5** (57.4–96.6)	80.1±12.1 **83.3** (70.1–93.3)	74.4±14.2 **66.3** (46.7–99.7)	83.1±17.0 **70.2** (57.2–83.1)
Relative R of Na^+, %	99.77±0.07 **99.81** (99.70–99.90)	99.47±0.05* **99.50** (99.38–99.53)	99.67±0.14 **99.77** (99.60–99.84)	99.47±0.11* **99.56** (99.48–99.62)	99.44±0.16 **99.49** (99.22–99.68)
Rp of Na^+, mM /2 h per100 g	10.9±0.70 **10.6** (10.1–11.8)	8.56±1.29 **8.16** (6.69–11.3)	9.30±1.52 **9.66** (8.14–10.8)	8.63±1.67 **7.60** (5.38–11.7)	9.60±2.00 **8.02** (6.68–9.48)
Rd of Na^+, μM /2 h per100 g	312±51.9 **293** (207–427)	234±39.4 **251** (199–303)	307±96.0 **331** (172–466)	296±46.1 **247** (229–386)	374±65.4 **404** (286–500)
Sodium excretion, μmol/100 g for 2 h	26.8±8.39 **23.8** (10.4–39.8)	46.1±8.36 **39.6** (34.9–45.9)	32.1±5.35 **34.2** (24.2–40.7)	41.8±4.90 **43.6** (34.7–50.4)	58.9±23.6 **39.8** (24.5–74.8)
Potassium excretion, μmol/100 g for 2 h	24.4±3.58 **24.9** (17.1–30.2)	42.5±5.53* **45.7** (34.1–52.3)	25.5±6.90 **20.5** (12.5–32.1)	38.7±10.7 **24.4** (22.4–58.5)	40.9±12.7 **29.5** (18.3–54.3)
Urine Na^+ /K^+ ratio	1.32±0.56 **0.955** (0.38–1.43)	1.09±0.11 **1.023** (0.88–1.25)	1.68±0.53 **1.152** (0.89–1.92)	1.34±0.21 **1.442** (0.95–1.62)	1.25±0.20 **1.323** (1.22–1.52)

Note. * – p<0.05 compared to the intact control; ** – p<0.02 compared to the intact control; *** – p<0.01 compared to the intact control; # – p<0.05 compared to the untreated group; ## – p<0.02 compared to the untreated group. GW – goutweed, R – reabsorption, Rp – proximal transport, Rd – distal transport. Medians are given in bold.

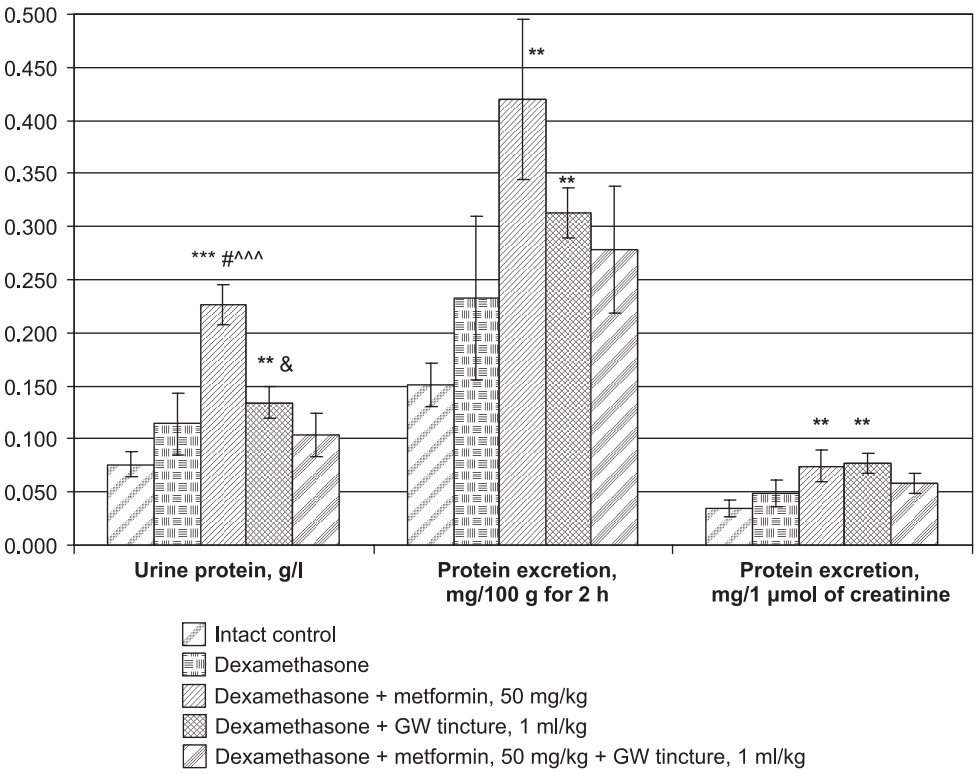


Fig. The effect of the goutweed tincture and metformin on proteinuria in rats receiving dexamethasone; Mean ± S.E.M; n=5-7 in each group
Note. ** – p<0.02 compared to the intact control; *** – p<0.01 compared to the intact control; # – p<0.05 compared to the untreated group; ^^^ – p<0.01 compared to the group receiving metformin and GW tincture; & – p<0.05 compared to the group receiving metformin. GW – goutweed

ceiving the combined treatment (p<0.05 compared to the values of the untreated and to metformin-treated group), while insulin is known to stimulate renal reabsorption of phosphates [10], and renal handling is the main site of regulation of their plasma content.

The results also indicated an unexpected phenomenon, namely the tendency to the increase in proteinuria and protein excretion in rats receiving dexamethasone and a significant increase in the urine protein and its excretion (absolute, as well as standardized for creatinine excretion or the filtration rate) in animals treated with metformin (Tab. 2, Fig.). There is definitely no clinical evidence of metformin nephrotoxicity. However, targeted nephroprotective effects (exceeding the indirect benefits from metabolism and blood pressure normalization) are not inherent to this drug. In type 2 diabetic patients with incipient nephropathy no favourable changes in renal hemodynamics were seen under the effect of metformin despite the decreased urine albumin excretion rate [11], and even a slow increase in the albumin/creatinine ratio was observed in patients with type 2 diabetes treated with this drug for 5 years [13]. Thus, it seems promising to complete metformin pharmacodynamics with nephroprotective properties, and such situation occurred when it was combined with the GW tincture (which ability to counteract proteinuria was previously proven [6]). The protein content in the urine was significantly lower in rats receiving the combination compared to the animals treated with metformin per se (Tab. 2, Fig.). The decrease in all calculated values of protein excretion was not so evident, possibly, because of the increased diuresis.

The ALP activity was determined in the urine since this membrane associated enzyme indicates the structural and functional integrity of nephrons and is used in the modern experimental evaluation of nephroprotectors [1]. There was a certain increase in this value under the influence of dexamethasone (Tab. 2), while the GW tincture per se and in combination with metformin decreased it. The difference with the untreated group was statistically significant when the values were standardized for the protein content, indicating that the effect was not completely mediated by proteinuria counteraction, which could be considered as an additional benefit.

CONCLUSIONS

1. The results of the study, together with the data obtained previously in dexamethasone-treated rats, substantiate the expedience of combining metformin with the goutweed tincture. This combination (metformin in the dose of 50 mg/kg intragastrically and the tincture in the dose of 1 ml/kg intragastrically), in contrast to the monotherapy with metformin (50 mg/kg intragastrically), demonstrates such benefits as re-

duction of proteinuria and enzymuria (as the markers of the kidney injury), as well as normalization of potassium exchange.

2. The goutweed tincture combined with metformin does not show an unfavourable effect on the kidney function; it is evident from the stability of partial kidney function markers, including the indices of sodium transport determined in the water-loading test as well as the plasma electrolyte content.

3. It is expedient to conduct the in-depth study of interaction of the goutweed tincture with metformin.

REFERENCES

1. *Азарова О.В. Экспериментальная фармакотерапия почечной патологии полифенольными комплексами клеточных культур растений: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. – Томск, 2013. – 47 с.*
2. *Айзман Р.И. // Физиология и патология почек и водно-солевого обмена: матер. междунар. науч. конф., посв. 100-летию проф. Н.Н.Прониной (18-21 декабря 2012 г.). – Владикавказ, 2012. – С. 10-18.*
3. *Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. – Барнаул: Алтайское книжн. изд-во, 1972. – 199 с.*
4. *Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / ред. чл.-кор. НАМН України О.В. Стефанов. – К. : Здоров'я, 2001. – 528 с.*
5. *Камышников В.С. Справочник по клиническо-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. – Мн: Беларусь, 2002. Т. 1. – 2002. – 495 с. Т. 2. – 2002. – 463 с.*
6. *Койро О.О. Роль біологічно активних речовин яглиці звичайної (Aegopodium podagraria L.) у нефропротекторній, гепатопротекторній та гіпоурикемічній дії: Автореф. дис. ... к. фарм. наук. – Х., 2014. – 20 с.*
7. *Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. – С.Пб.: Лань, 1997. – 304 с.*
8. *Товчига О.В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпоурикемічної дії яглиці звичайної (Aegopodium podagraria L.) як основа для створення лікарських засобів: Автореф. дис. ... к. фарм. наук. – Х., 2009. – 21 с.*
9. *Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 447.*
10. *Allon M. // J. Am. Soc. Nephrol. – 1992. – Vol. 2, №11. – P. 1593-1600.*
11. *Amador-Licona N., Guízar-Mendoza J., Vargas E. et al. // Arch. Med. Res. – 2000. – Vol. 31, №6. – P. 571-575.*
12. *Ferrannini E., Galvan A.Q., Santoro D., Natali A. // J. Hypertens. – 1992. – Vol. 10, №1. – P. S5-S10.*
13. *Lachin J.M., Viberti G., Zinman B. et al. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 6, №5. – P. 1032-1040.*
14. *Orav A., Viitak A., Vaher M. // Proc. Chem. – 2010. – Vol. 2, №1. – P. 152-160.*
15. *Owolabi O.J., Omogbai E.K. // Trop. J. Pharm. Res. – 2012. – Vol. 11, №5. – P. 747-775.*
16. *Rehman S.U., Choi M.S., Choe K., Yoo H.H. // Arch. Pharm. Res. – 2015. – Vol. 38. – P. 1281-1298.*
17. *Tovchiga O. // Int. J. Biochem. Res. Rev. – 2014. – Vol. 4. – P. 80-98.*
18. *Tovchiga O.V. // BMC Compl. Altern. Med. – 2016. – Vol. 16. – Art. 235.*
19. *Tovchiga O.V. // Pharm. Sci. Tech. – 2016. – Vol. 1. – P. 80-98.*
20. *Tripathi Poonam, Gupta Prem Prakash, Lal Vijay Kumar // Am. J. Pharmacol. Toxicol. – 2013. – Vol. 8. – P. 102-106.*
21. *Yang Y., Zhang Z., Li S. et al. // Fitoterapia. – 2014. – Vol. 92. – P. 133-147.*

РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ НАСТОЙКИ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ (AEGOPODIUM PODAGRARIA L.) ТА МЕТФОРМІНУ В ЩУРІВ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ, СПРИЧИНЕНИМИ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

О.В.Товчига, С.Ю.Штриголь, А.В.Таран, Т.К.Юдкевич

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: яглиця звичайна (Aegopodium podagraria L.); дексаметазон; метформін; щури; комбіновані препарати; нирка

Настойка надземної частини яглиці звичайної (Aegopodium podagraria L.) характеризується сприятливими метаболічними та органопротекторними ефектами і частково підвищує ефективність метформіну у тварин із порушеннями обміну речовин, спричиненими дексаметазоном. Мета даного дослідження – встановити ефективність настойки яглиці в поєднанні з метформіном на видільну функцію нирок та стан мінерального обміну у щурів, які отримують дексаметазон. Тварин рандомізували на 5 груп: інтактний контроль, дексаметазон (модельна патологія); дексаметазон + метформін, 50 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш); дексаметазон + настойка яглиці, 1 мл/кг в/ш; дексаметазон + метформін, 50 мг/кг в/ш + настойка яглиці, 1 мл/кг в/ш. Дексаметазон вводили у дозі 5 мг/кг підшкірно впродовж 5 днів. На 5 день визначали стан видільної функції нирок в умовах

водного діурезу. На тлі дексаметазону не спостерігали різких зсувів функціонального стану нирок. За поєднаного введення настойки яглиці та метформіну також не реєстрували несприятливих змін парціальних функцій нирок за незмінних показників транспорту натрію, як і електролітного складу крові. До переваг досліджуваної комбінації (порівняно з монотерапією метформіном) слід віднести зниження протеїнурії та ферментурії, а також нормалізацію вмісту калію у плазмі крові (підвищеного на тлі дексаметазону). Результати обґрунтовують доцільність поєднаного застосування настойки яглиці з метформіном після подальших досліджень цієї комбінації.

РЕНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НАСТОЙКИ СНЫТИ ОБЫКНОВЕННОЙ (AEGOPODIUM PODAGRARIA L.) И МЕТФОРМИНА У КРЫС С НАРУШЕНИЯМИ МЕТАБОЛИЗМА, ВЫЗВАННЫМИ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

О.В.Товчига, С.Ю.Штыголь, А.В.Таран, Т.К.Юдкевич

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: сныть обыкновенная (Aegopodium podagraria L.); дексаметазон; метформин; крысы; комбинированные препараты; почка

Настойка надземной части сныти обыкновенной (Aegopodium podagraria L.) характеризуется благоприятными метаболическими и органопротекторными эффектами и частично повышает эффективность метформина у животных с нарушениями обмена веществ, вызванными высокими дозами дексаметазона. Цель настоящего исследования – установить эффективность настойки сныти в сочетании с метформином на выделительную функцию почек и состояние минерального обмена у крыс, получающих дексаметазон. Животных рандомизировали на 5 групп: интактный контроль, дексаметазон (модельная патология); дексаметазон + метформин, 50 мг/кг внутрижелудочно (в/ж); дексаметазон + настойка сныти, 1 мл/кг в/ж; дексаметазон + метформин, 50 мг/кг в/ж + настойка сныти, 1 мл/кг в/ж. Дексаметазон вводили в дозе 5 мг/кг подкожно в течение 5 дней. На 5 день определяли состояние выделительной функции почек в условиях водного диуреза. На фоне дексаметазона резкие изменения функционального состояния почек не наблюдались. При сочетанном введении настойки сныти и метформина также не регистрировали неблагоприятных изменений парциальных функций почек при неизменных показателях транспорта натрия, как и электролитного состава крови. Преимущества исследуемой комбинации (по сравнению с монотерапией метформином): снижение протеинурии и ферментурии, а также нормализация содержания калия в плазме крови (повышенного на фоне дексаметазона). Результаты обосновывают целесообразность сочетанного применения настойки сныти с метформином после дальнейших исследований этой комбинации.

Address for correspondence:
53, Pushkinskaya str., Kharkiv, 61002, Ukraine.
Tel. (57) 706-30-69. E-mail: olga_234@mail.ru.
National University of Pharmacy

Received in 23.11.2016

УДК 615.214:547.831.8:615.015.3

ДОЗОЗАЛЕЖНІСТЬ ЕФЕКТІВ ПЕРСПЕКТИВНОГО АНТИДЕПРЕСАНТА З НООТРОПНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ 2-МЕТИЛ-3-(ФЕНІЛАМІНОМЕТИЛ)-1*H*-ХІНОЛІН-4-ОНУ

І.М.Подольський, С.Ю.Штриголь

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он; дозозалежність; тест підвішування за хвіст; тест умовної реакції пасивного уникнення

THE DOSE-DEPENDENCY OF THE EFFECTS OF 2-METHYL-3-(PHENYLAMINOMETHYL)-1*H*-QUINOLIN-4-ONE – A PROMISING ANTIDEPRESSANT WITH NOOTROPIC PROPERTIES

I.M.Podolsky, S.Yu.Shtrygol'

National University of Pharmacy

Key words: 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one; dose-dependency; tail suspension test; passive avoidance test

The object of the study is 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one. According to the results of the screening of a series of 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-ones it has been proven that in the dose of 100 mg/kg it has the high antidepressant activity in tail suspension test (TST) and prevents scopolamine-induced amnesia development in passive avoidance test (PAT). The present post-screening study was carried out with the purpose of dose-dependency detalization using the doses of 5, 50, 100 and 150 mg/kg in TST and PAT after scopolamine-induced amnesia. The comparison of experimental results of screening and post-screening studies has allowed revealing relationships between the activity and the amount of the substance introduced in a wide range of doses. According to the results of TST in both studies it has been concluded that the only dose of 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one, which provides a considerable antidepressant activity, is 100 mg/kg. The comparison of PAT results in screening and post-screening studies has been shown that in almost all doses studied, except 5 mg/kg, 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one significantly attenuate the amnesic effect of scopolamine. Therefore, the effective dose of 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one for in-depth studies is 100 mg/kg with both activities (antidepressant and anti-amnesic) at their maximum.

Пошук ефективної дози для поглиблених експериментальних фармакологічних досліджень нових біологічно активних субстанцій є, безумовно, важливим етапом доклінічного вивчення перспективних лікарських засобів [2, 6].

Об'єктом даного дослідження є 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он, який за результатами скринінгового вивчення ряду 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1*H*-хінолін-4-онів [1] з використанням поведінкових тестів на мишах виявив високу антидепресивну активність, що поєднується з антиамнестичними властивостями в дозі 100 мг/кг [7].

Скринінгове дослідження було проведено в дозах 10 і 100 мг/кг із застосуванням тесту відкритого поля, піднесеного хрестоподібного лабіринту, тесту підвішування за хвіст, тесту умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на моделі скополамін-індукованої антероградної амнезії та тесту стрижня, що обертається [7]. За результатами дослідів у дозі 10 мг/кг 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он виявляв тільки антиамнестичну дію. При 10-кратному збільшенні дози (100 мг/кг) разом з антиамнестичним ефектом спостерігалось достовірне зменшення часу пасивного зависання тварин у тесті підвішування за хвіст, що свідчить про значний позитивний вплив на депресивну поведінку мишей. Саме поєднання антидепресивної дії з ноотропними (антиамнестичними) властивостями дозволяє розглядати 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он як перспективний об'єкт для впровадження у медичну практику.

Отже, метою даного дослідження є постскринінговий пошук ефективної дози 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону, при якій ця сполука буде поглиблено досліджуватись у дослідах на тваринах.

Протокол постскринінгового дослідження включав тільки тест підвішування за хвіст і тест умовної реакції пасивного уникнення як основні методики за профілем активності. З метою деталізації дозозалежності основних ефектів 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону обрані дози 5, 50, 100 та 150 мг/кг, що при зіставленні з результатами скринінгового дослідження дозволить виявити зв'язок активності з кількістю введеної речовини у широкому діапазоні доз. Ефекти 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону в дозі 100 мг/кг

І.М.Подольський – канд. фарм. наук, доцент кафедри медичної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

були досліджені в обох експериментах, оскільки ця доза забезпечувала найбільшу активність за результатами скринінгу [7].

Матеріали та методи

Дослідження проведено на 50 рандомбредних мишах-самцях вагою 20-24 г. Експерименти проводились відповідно до директиви Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [4, 6]. Під час проведення експерименту тварин утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ за природнього світлового режиму «день-ніч» з вільним доступом до води та їжі [10].

Лабораторних тварин було розподілено на чотири групи відповідно до дози 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону, яку вони одержували, а також дві контрольні групи:

1) інтактний контроль навчання (тільки для тесту УРПУ), n=9.

2) інтактний контроль/контроль амнезії (для тесту УРПУ), n=8.

3) тварини, які отримували 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он у дозі 5 мг/кг, n=8.

4) тварини, які отримували 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он у дозі 50 мг/кг, n=8.

5) тварини, які отримували 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он у дозі 100 мг/кг, n=9.

6) тварини, які отримували 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он у дозі 150 мг/кг, n=8.

Дизайн постскринінгового експерименту повністю гармонізовано з попереднім дослідженням з метою зіставлення результатів, отриманих в обох дослідженнях [7]. Експеримент передбачав застосування режиму профілактичного внутрішньошлункового введення 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону у відповідних дозах протягом 3 днів у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Контрольні тварини отримували відповідний об'єм дистильованої води з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тіла. Через 1 годину після останнього введення речовини групу тварин долучали до тесту підвішування за хвіст [9, 13]. При цьому інтервал часу між введенням 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону та початком тестування для всіх груп мишей було збережено. Після тесту підвішування за хвіст внутрішньоочеревинним введенням розчину скополаміну гідробромід (у розрахунку 1,5 мг/кг) у тварин індукували амнезію, на тлі якої через 30 хв відбувалась фаза навчання тесту УРПУ. У мишей групи інтактного контролю навчання формували УРПУ без амнезувального впливу. Через 24 години перевіряли збереженість пам'ятного сліду у тварин, вимірюючи латентний час входу до небезпечної темної камери приладу [11]. Критерієм мнемотропного ефекту 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону у відповідній дозі обрано антиамнестичну активність (АА), яку розраховували за формулою [5]:

$$AA = \frac{\Delta ЛПр - \Delta ЛПск}{\Delta ЛПі - \Delta ЛПск} \times 100\%,$$

де: ΔЛПр – різниця латентного періоду входу тварин до темної камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи, що отримувала відповідну дозу речовини;

ΔЛПск – різниця латентного періоду входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи контролю амнезії;

ΔЛПі – різниця латентного періоду входу до темної камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи інтактного контролю навчання.

Результати наведені у формі середньої арифметичної та стандартної похибки (M ± m). Відмінності між групами визначали за t-критерієм Стьюдента при нормальному розподілі або кутовим перетворенням Фішера при обліку результатів в альтернативній формі. Статистично значущими вважали результати за p≤0,05 [3].

Результати та їх обговорення

Тест підвішування за хвіст є чутливою методикою дослідження депресивної поведінки гризунів і широко застосовується при вивченні нових сполук з антидепресивними властивостями [13].

У скринінговому дослідженні було показано, що 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он в дозі 100 мг/кг зменшував час пасивного зависання мишей на 71% (p<0,05) порівняно з групою інтактного контролю (табл. 1). При цьому в дозі 10 мг/кг цей ефект був майже відсутній.

Аналіз результатів постскринінгового дослідження виявив, що найменший вплив на депресивну поведінку тварин 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он чинить у дозі 150 мг/кг (табл. 1). У дозах 5 та 50 мг/кг спостерігається зменшення часу іммобільності мишей, але ці зміни не сягають рівня статистичної значущості. При цьому в дозі 100 мг/кг антидепресивні властивості проявляються найбільш повно (-37,8%, p<0,05), що цілком узгоджується з результатами скринінгового дослідження.

Різницю у результатах, отриманих у скринінговому та постскринінговому дослідженні, можна пояснити різною природою розчинника, в якому суспендували сполуку для внутрішньошлункового введення

Таблиця 1

Вплив 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону на час пасивного зависання мишей (с) у тесті підвішування за хвіст (M±m), n=59

Експеримент	Інтактний контроль	Доза, мг/кг				
		5	10	50	100	150
Скринінг	112,6±23,1 (n=7)	–	93,2±7,3 (n=5)	–	32,7±16,3* (n=6)	–
Постскринінг	119,9±13,5 (n=8)	81,8±19,8 (n=8)	–	76,9±23,3 (n=8)	74,6±11,6* (n=9)	123,3±30,5 (n=8)

Примітка. * – p≤0,05 відносно групи інтактного контролю за t-критерієм Стьюдента; прочерк – дозу не досліджували.

тваринам. На стадії скринінгу, виходячи з фізико-хімічних властивостей 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону, була обрана персикова олія. Проте в подальших експериментах, в тому числі в постскринінговому, персикова олія була замінена на дистильовану воду з огляду на технологічні аспекти приготування суспензії. Вищенаведеним фактом може бути обумовлена певна різниця у фармакокінетичних параметрах (всмоктування). Не можна виключити і роль хронофармакологічного чинника. Це і стало причиною відмінності результатів у дозі 100 мг/кг у різних експериментах.

Дозозалежність антидепресивного ефекту 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону представлена на рис. 1.

Як можна бачити з рис. 1, антидепресивний ефект 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону поступово посилюється, сягаючи свого максимуму у дозі 100 мг/кг, і майже зникає при подальшому збільшенні дози. Такий характер дозозалежності доволі розповсюджений серед лікарських засобів, що впливають на нейромедіаторні системи головного мозку [8].

У скринінговому дослідженні 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону в тесті УРПУ на моделі амнезії, викликаної введенням скополаміну, була доведена висока антиамнестична активність в обох застосованих дозах (табл. 2).

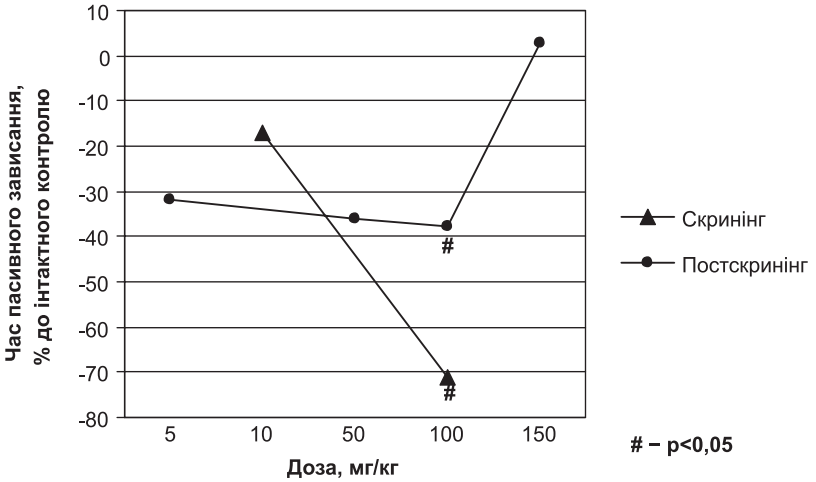


Рис. 1. Залежність «доза – антидепресивна активність» для 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону у тесті підвішування за хвіст

У постскринінговому дослідженні через 24 години після навчання тварин у групі інтактного контролю навчання зберігається УРПУ, що було виявлено за достовірно більшим латентним періодом входу до небезпечної темної камери та кількістю тварин, що досягли критерію навченості. Під впливом скополаміну в групі контролю амнезії у 87,5% мишей пам'ятний слід був повністю відсутній (табл. 2).

Показники тварин, що отримували дозу 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону 5 мг/кг, майже не відрізнялись від таких у групі контролю амнезії. При збільшенні дози у 10 разів (до 50 мг/кг) спостерігалось достовірне збільшення латентного періоду входу до небезпечної темної камери, а кількість тварин, що досягла критерію навченості, склала 50%.

У групі тварин, що отримували 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он у дозі 100 мг/кг, спостерігалось посилення антиамнестичної дії. За показниками ця група майже не відрізнялась від групи інтактного контролю навчання, що свідчить при нівелювання амнезувального впливу скополаміну. При підвищенні дози досліджуваної сполуки до 150 мг/кг виявлено зменшення абсолютних показників до рівня групи тварин, що отримували 50 мг/кг 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону.

Таким чином, при зіставленні результатів тесту УРПУ скринінгового та постскринінгового досліджень можна констатувати, що майже в усіх досліджених дозах, за виключенням 5 мг/кг, 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он значною мірою послаблював амне-

Таблиця 2

Мнемотропні ефекти 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону в тесті умовної реакції пасивного уникнення на моделі скополамін-індукованої амнезії у мишей, n=72

Група, доза, кількість тварин	Латентний період входу до темної камери, с		Δ	Антиамнестична активність, %	Кількість мишей, що досягли критерію навченості	
	вихідний	через 24 год			абс.	%
Скринінгове дослідження						
Інтактний контроль навчання, n=7	17,2±5,6	148,1±20,9	131,0±21,5*	–	5/7[&]	71,4
Скополамін (контроль амнезії), n=6	7,2±2,5	7,2±0,8	0,0±2,9	–	0/6	0
10 мг/кг + скополамін, n=4	11,8±2,6	136,3±43,8	124,5±42,2*	95,0	3/4[&]	75,0
100 мг/кг + скополамін, n=5	14,4±6,9	126,0±35,1	111,6±32,4*	85,2	3/5[&]	60,0
Постскринінгове дослідження						
Інтактний контроль навчання, n=9	17,7±2,3	157,4±13,3	139,8±12,6*	–	6/9[&]	66,7
Скополамін (контроль амнезії), n=8	16,3±3,2	65,0±22,2	48,8±20,2	–	1/8	12,5
5 мг/кг + скополамін, n=8	12,0±2,6	91,4±24,9	79,4±23,4	33,6	2/8	25,0
50 мг/кг + скополамін, n=8	17,4±5,0	128,3±19,7	110,9±20,0*	68,2	4/8[&]	50,0
100 мг/кг + скополамін, n=9	18,3±5,6	148,4±16,0	130,1±19,5*	89,7	5/9[&]	55,6
150 мг/кг + скополамін, n=8	15,6±6,8	128,9±22,1	113,3±19,8*	70,8	4/8[&]	50,0

Примітки:
1) * – p≤0,05 відносно групи контролю амнезії за t-критерієм Стьюдента;
2) [&] – p≤0,05 відносно групи контролю амнезії за кутовим перетворенням Фішера.

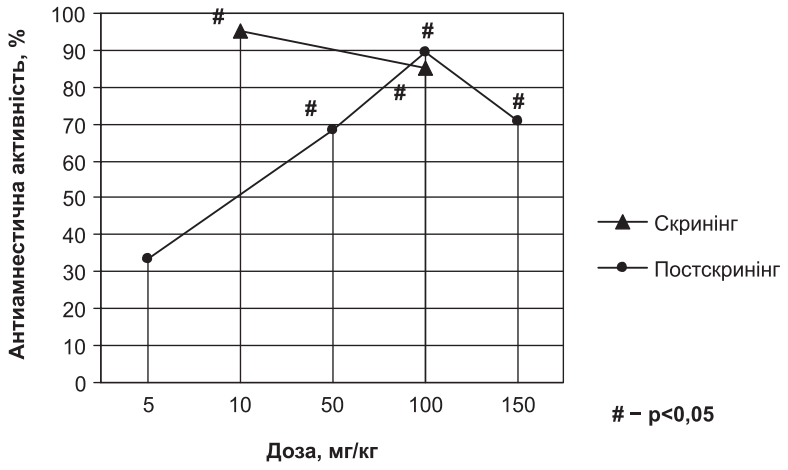


Рис. 2. Залежність «доза – антиамнестична активність» для 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону у тесті УРПУ

зувальний вплив скополаміну (рис. 2).

Доведений в експериментах антагонізм 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону зі скополаміном є, безумовно, цінною фармакологічною властивістю з огляду на залученість холінергічних систем головного мозку до патогенезу багатьох нейродегенеративних захворювань [12].

ВИСНОВКИ

1. З метою визначення ефективної дози для поглиблених доклінічних досліджень перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону проведено постскринінгове вивчення дозозалежності основних фармакологічних ефектів *in vivo*.

2. При зіставленні результатів скринінгового та постскринінгового дослідження антиамнестичної активності у тесті УРПУ на моделі скополамін-індукованої антероградної амнезії показано, що в дозах 10, 50, 100 та 150 мг/кг 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он достовірно послаблює амнезувальний вплив скополаміну.

3. За результатами тесту підвішування за хвіст як у скринінговому, так і в постскринінговому дослідженні встановлено, що єдиною дозою, у якій 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он достовірно виявляє антидепресивну активність, є 100 мг/кг.

4. Ефективною дозою для поглибленого доклінічного дослідження перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону є 100 мг/кг, у якій обидва види активності (антидепресивна та антиамнестична) проявляються максимально.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Зубков В.А., Гриценко И.С., Таран С.Г. и др. // ЖОФХ. – 2005. – Т. 3, №2 (10). – С. 23-27.*
2. *Коваленко В.М. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2009. – Т. 12, №5. – 2009. – С. 56-61.*
3. *Лакин Г.Ф. Биометрия : Учеб. пособие для биол. спец. вузов. – М.: Высш. шк., 1990. – 352 с.*
4. *Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (видання офіційне) / О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. – К.: Моріон, 2009. – С. 37-68.*
5. *Радионова К.С., Бельник А.П., Островская Р.У. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 2008. – Т. 146, №1. – С. 65-68.*
6. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I / Под ред. А.Н.Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.*
7. *Штриголь С.Ю., Зубков В.О., Гриценко І.С. та ін. // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, №1. – С. 35-38.*
8. *Bammer G. // Neurosci. and Biobehavioral Rev. – 1982. – Vol. 6, №3. – P. 247-296.*
9. *Can A., Dao D.T., Terrillion C.E. et al. // J. of Visualized Experiments. – 2012. – Vol. 59. – e3769.*
10. *Deacon R.M. // Nature Protocols. – 2006. – Vol. 1, №2. – P. 936-946.*
11. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / H.G.Vogel (ed.). – 3-rd Ed., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2008. – P. 902-906.*
12. *Ebert U., Kirch W. // Eur. J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 28, №11. – P. 944-949.*
13. *Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. // Psychopharmacol. (Berl). – 1985. – Vol. 85. – P. 367-370.*

ДОЗОЗАЛЕЖНІСТЬ ЕФЕКТІВ ПЕРСПЕКТИВНОГО АНТИДЕПРЕСАНТА З НООТРОПНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ 2-МЕТИЛ-3-(ФЕНІЛАМІНОМЕТИЛ)-1*H*-ХІНОЛІН-4-ОНУ

І.М.Подольський, С.Ю.Штриголь

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он; дозозалежність; тест підвішування за хвіст; тест умовної реакції пасивного уникнення

Об'єктом даного дослідження є 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он, який за результатами скринінгового вивчення ряду 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів у дозах 10 та 100 мг/кг з використанням поведінкових тестів на мишах виявив високу антидепресивну активність, що поєднується з антиамнестичними властивостями у дозі 100 мг/кг. З метою деталізації дозозалежності основних ефектів 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону проведено постскринінгове дослідження у дозах 5, 50, 100 та 150 мг/кг з використанням тесту підвішування за хвіст та тесту умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ), що при зіставленні з результатами скринінгового вивчення дозволило виявити зв'язок активності з кількістю введеної речовини у широкому діапазоні доз. Аналіз результатів тесту підвішування за хвіст виявив, що при введенні 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону у дозах 5 та 50 мг/кг спостерігається зменшення часу іммобільності мишей, але ці зміни не сягають рівня статистичної значущості. У дозі 100 мг/кг антидепресивні властивості виявляються найбільш повно, що цілком узгоджується з результатами скринінгового дослідження. При підвищенні дози речовини до 150 мг/кг антидепресивна активність повністю зникає. При зіставленні результатів тесту УРПУ скринінгового та постскринінгового досліджень показано, що майже в усіх досліджених дозах, за виключенням 5 мг/кг, 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он значною мірою послаблював амнезувальний вплив скополаміну. Отже, ефективною дозою для поглибленого дослідження перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону є 100 мг/кг, у якій обидва види активності (антидепресивна та антиамнестична) виявляються максимально.

ДОЗОЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТОВ ПЕРСПЕКТИВНОГО АНТИДЕПРЕССАНТА С НООТРОПНЫМИ СВОЙСТВАМИ 2-МЕТИЛ-3-(ФЕНИЛАМИНОМЕТИЛ)-1*H*-ХИНОЛИН-4-ОНА

И.Н.Подольский, С.Ю.Штыголь

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: 2-метил-3-(фениламинометил)-1Н-хинолин-4-он; дозозависимость; тест подвешивания за хвост; тест условной реакции пассивного избегания

Объектом данного исследования является 2-метил-3-(фениламинометил)-1Н-хинолин-4-он, который по результатам скринингового изучения ряда 3-(N-R,R'-аминометил)-2-метил-1Н-хинолин-4-онов в дозах 10 и 100 мг/кг с использованием поведенческих тестов на мышах проявил высокую антидепрессивную активность, сочетающуюся с антиамнестическими свойствами только в большей дозе. С целью детализации дозозависимости основных эффектов 2-метил-3-(фениламинометил)-1Н-хинолин-4-она проведено постскрининговое исследование в дозах 5, 50, 100 и 150 мг/кг с использованием теста подвешивания за хвост и теста условной реакции пассивного избегания (УРПИ), что при сопоставлении с результатами скринингового исследования позволило выявить связь активности с количеством введенного вещества в широком диапазоне доз. Анализ результатов теста подвешивания за хвост показал, что при введении 2-метил-3-(фениламинометил)-1Н-хинолин-4-она в дозах 5 и 50 мг/кг наблюдается уменьшение времени иммобильности мышей, однако эти изменения не достигают уровня статистической значимости. В дозе 100 мг/кг антидепрессивные свойства проявляются наиболее выражено, что полностью согласуется с результатами скринингового исследования. При повышении дозы вещества до 150 мг/кг антидепрессивная активность полностью исчезает. При сопоставлении результатов теста УРПИ скринингового и постскринингового экспериментов показано, что почти во всех исследованных дозах, исключая 5 мг/кг, 2-метил-3-(фениламинометил)-1Н-хинолин-4-он значительно ослаблял амнезирующее действие скополамина. Таким образом, эффективной дозой для углубленного изучения перспективного антидепрессанта с ноотропными свойствами 2-метил-3-(фениламинометил)-1Н-хинолин-4-она является 100 мг/кг, в которой оба вида активности (антидепрессивная и антиамнестическая) проявляются максимально.

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.
Тел. (572) 67-92-04. E-mail: medchem@nuph.edu.ua.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 24.11.2016 р.

УДК 616.831-005.1:612.13:577.112.3

НООТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ ТЕТРАПЕПТИДУ ACETYL-(D-LYS)-LYS-ARG-ARG-AMIDE (КК-1) НА МОДЕЛІ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА У ЩУРІВ, ЗУМОВЛЕНОЇ ХРОНІЧНИМ ВВЕДЕННЯМ СКОПОЛАМІНУ

Р.Д.Дейко, С.Ю.Штриголь, Т.В.Горбач*, О.О.Колобов**, А.С.Симбірцев**

Національний фармацевтичний університет
Харківський національний медичний університет*
ФДУП «Державний науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів» ФМБА Росії**

Ключові слова: хвороба Альцгеймера; нейропротекція; меланокортини; тетрапептиди; експеримент

THE NOOTROPIC PROPERTIES OF THE TETRAPEPTIDE ACETYL-(D-LYS)-LYS-ARG-ARG-AMIDE (KK-1) ON THE MODEL OF SCOPOLAMINE-INDUCED ALZHEIMER'S DISEASE IN RATS

R.D.Deiko, S.Yu.Shtrygol', T.V.Gorbach*, O.O.Kolobov**, A.S.Simbirtsev**

National University of Pharmacy, Kharkiv National Medical University**, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg**

Key words: Alzheimer's disease; neuroprotection; melanocortins; tetrapeptide; experiment

Improvement of Alzheimer's disease (AD) therapy is one of the most important tasks of the modern medicine and pharmacy. Creation and the pharmacological study of the original medicines for treating AD are promising. The most promising class of these drugs is neuroprotectors. In the Research Institute of Highly Pure Biopreparations the tetrapeptide acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (the laboratory code – KK-1) has been synthesized. Under the conditions of the pre-clinical study it has demonstrated the pronounced neuroprotective and nootropic properties on the model of cerebral ischemia. The aim of the current work is to study the nootropic properties of KK-1 on the model of AD in rats. The scopolamine-induced AD in rats was reproduced. For 10 days the rats with AD model were treated with KK-1 (0.1 mg/kg intranasally once a day) or with the reference medicine donepezil (1 mg/kg orally once a day). After the therapy the functional state of the rats' CNS was evaluated using the open-field test (OFT), extrapolation escape task (EET) and the test of the conditioned reflex of passive avoidance (CRPA). The level of acetylcholine (Ach) and the activity of acetylcholinesterase (ACE) were measured using spectrophotometry in the whole brain homogenate and brain synaptosoms. The peptide KK-1 studied reduced the stress-related anxiety in OFT in rats, increased their exploratory activity (by 1.4 times, $p<0.05$ compared to the pathology group) and decreased the emotional response on the stress (by 44%, $p<0.05$). In EET the tetrapeptide KK-1 stimulated the rats' cognitive functions, decreased the time of escape by 4.7 times ($p<0.05$ compared to the pathology group). Under the conditions of the CRPA test the high anti-amnestic activity of KK-1 was found (56.5% on the 1st day after the therapy and 81.5% on the 10th day). According to all indices the activity of KK-1 exceeded the reference medicine donepezil. The mechanism of the KK-1 nootropic action is in the increase of the Ach level in the rats' brain synaptosoms probably due to stimulation of its synthesis. The peptide KK-1 moderately inhibits the ACE leading also to the Ach level increase in the cholinergic synapse synaptic cleft. It is likely that the peptide KK-1 has an effect on the G_q/G_{11}-peptide-coupled M_1-, M_3-, and M_5-cholinergic receptors as a positive allosteric modulator.

Актуальність удосконалення нейропротекторної терапії хвороб неврологічного профілю зростає. Це пов'язано, перш за все, зі збільшенням захворюваності населення на цереброваскулярні, нейродегенеративні та травматичні патології головного мозку (ГМ) і недостатньою ефективністю існуючих методів лікування.

Хвороба Альцгеймера (ХА) являє собою нейродегенеративне захворювання, на яке у 2015 році страждало 0,44% населення світу, а до 2050 року кількість хворих має зрости вчетверо [21]. На теперішній час терапія ХА здійснюється переважно засобами патогенетичного спрямування, які уповільнюють її розвиток або зменшують прояви основних симптомів. Впродовж останніх років деякі з цих препаратів (донепезил, ривастигмін, мемантин тощо) вивчаються на предмет нейропротекторної активності, оскільки встановлена їх здатність уповільнювати загибель центральних холінергічних нейронів. Проте успіх їх використання в клініч-

Р.Д.Дейко – магістр фармації, аспірант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Т.В.Горбач – канд. біол. наук, доцент кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету

О.О.Колобов – доктор біол. наук, завідувач лабораторії хімії пептидів ФДУП «Державний науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів» ФМБА Росії (м. Санкт-Петербург)

них умовах недостатньо високий. Тому пошук нових препаратів для лікування ХА спрямований на створення та фармакологічне вивчення оригінальних сполук, серед яких найбільш перспективними вважаються нейропротектори.

Традиційним способом створення нових нейропротекторів є модифікація хімічної будови ендогенних фізіологічно активних речовин. Одним із джерел таких сполук є система меланокортинів ГМ, представлена проопіомеланокортином (ПОМК) та його дериватами: меланоцит-стимулювальним гормоном (МСГ-α, -β та -γ), лейцин- та метіонін-енкефалінами, адренокортикотропіном (АКТГ) тощо. Залученість цієї системи до патогенезу ХА відома ще з 80-х років минулого століття, коли з'ясувалася позитивна кореляція між вмістом АКТГ у тканині ГМ та рівнем психічних функцій при деменції альцгеймерівського типу [11]. Виконувалися спроби впливати на перебіг ХА за допомогою пептидів, створених на основі АКТГ, наприклад, $ОРГ_{2766}$, що являв собою синтетичний гомолог $АКТГ_{4-9}$ зі структурою H-Met-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-OH [20]. Результати нещодавніх досліджень вказують на виразні нейропротекторні властивості за ХА деяких гомологів МСГ-α та АКТГ [14, 15]. Більше того, у Росії з метою корекції когнітивних порушень при ХА використовують гептапептидний гомолог $АКТГ_{4-7}$ семакс, що демонструє достатньо високу ноотропну активність. Таким чином, комплекс проведених досліджень свідчить про перспективність використання пептидів-представників системи меланокортинів для терапії ХА.

Тривалий час залишалися невідомими фармакологічні властивості Lys-Arg пар ПОМК, фізіологічна роль яких полягає у маркуванні цієї молекули задля її «нарізання» карбоксипептидазами на окремі фрагменти [19]. В результаті нещодавніх досліджень з'ясувалося, що послідовність Lys^{94}-Lys^{95}-Arg^{96} присутня у β-вигині 4 петлі нейротрофічного фактора мозку (BDNF) та є комплементарною ділянці рецептора нейротрофінів $p75^{NTR}$, зв'язуючись з яким, молекула BDNF запускає ендогенний нейропротекторний каскад. У молекулі фактора росту нервів (NGF) цій ділянці є еквівалентною послідовність Lys^{32}-…-Lys^{34}, що також відповідає за афінітет NGF до рецепторів нейротрофінів [12]. В іншій роботі показано [9], що мінімальним фрагментом АКТГ, необхідним для зв'язування з меланокортиновим рецептором, є ділянка 15-18 (Lys-Lys-Arg-Arg). З огляду на накопичені дані в НДІ Особливо чистих біопрепаратів (м. Санкт-Петербург, Росія) синтезовано низку гомологів $АКТГ_{15-18}$, найоптимальніший комплекс фармакологічних властивостей серед яких виявляє тетрапептид acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (лабораторний шифр КК-1). Цей фармакологічний препарат покращує церебральний та системний кровообіг щурів із гострим порушенням мозкового кровобігу, значно зменшує нейроапоптоз та нейродеструкцію за церебральної ішемії, оверекспресію NGF, імовірно, компенсуючи його ендогенну нейропротекторну функцію, демонструє антигіпоксичні, виразні ноотропні та антидепресантні властивості [3]. За рахунок D-форми лізину у молекулі КК-1 його дія є тривалою (понад 24 год).

Безпосередньо впливаючи на систему нейротрофінів ГМ, тетрапептид КК-1 є потенційно фармакологічно активним за ХА. Тому метою дослідження стало експериментальне вивчення його нейропротекторних та ноотропних властивостей на моделі ХА у щурів.

Матеріали та методи

Використано 28 білих рандомбредних щурів-самців масою 200-240 г, отриманих з віварію Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ. Формували 4 групи тварин по 7 у кожній: 1 – «Інтактний контроль» (ІК), 2 – «Контрольна патологія» (КП), 3 – «Препарат порівняння», 4 – «Пептид КК-1». Моделювали скополамін-зумовлену ХА [6]. Протягом 27 діб щурам усіх груп, окрім ІК, внутрішньоочеревинно (в/о) вводили скополамін (Sigma, США) в дозі 1 мг/кг 1 раз на день. З 28 дня протягом 10 діб тваринам 3 та 4 груп вводили препарат порівняння та нейропептид КК-1 відповідно. Як препарат порівняння використано інгібітор ацетилхолінестерази (АХЕ) центральної дії донепезил («Алзепіл», ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина). Його вводили 1 раз на день внутрішньошлунково (в/ш) в дозі 1 мг/кг. Тетрапептид КК-1 вводили також 1 раз на день інтраназально (і/н) у дозі 0,1 мг/кг. Тварини групи КП і/н та в/ш отримували еквівалентну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду.

Після курсу терапії оцінювали функціональний стан ЦНС тварин за тестами відкритого поля (ВП), екстраполяційного вивільнення (ЕВ) та умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) [6, 25]. Тести ВП та ЕВ виконували на перший день після терапії, а УРПУ – на перший та 10-й день. Критерій навченості УРПУ – перебування в освітленому відділі приладу не менше 180 с. Антиамнестичну активність (АА) розраховували за формулою Баттлера [5]:

$$АА = (ΔЛП_{П} – ΔЛП_{С}) / (ΔЛП_{І} – ΔЛП_{С}) • 100\ (\%),$$

де: АА – антиамнестична активність, %;

$ΔЛП_{П}$ – різниця латентного періоду входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи фармакологічного препарату (донепезил або КК-1);

Таблиця 1

Вплив фармакологічного препарату КК-1 та препарату порівняння донепезилу на рухову, орієнтовно-дослідницьку активність та емоційні реакції щурів із моделлю скополамін-зумовленої хвороби Альцгеймера, n=28

Показники (за 3 хв)	Інтактний контроль (n=7)	Скополамін 1 мг/кг в/о, 27 днів		
		контрольна патологія (n=7)	донепезил 1 мг/кг в/ш 10 днів (n=7)	КК-1 0,1 мг/кг і/н 10 днів (n=7)
Рухова активність (квадрати)	15,29±3,68	14,29±3,18	2,00±0,69*^	10,43±2,67$
Орієнтовно-дослідницька активність:				
Стійки	5,71±1,17	2,43±0,57*	0,43±0,20*^	2,43±0,72*$
Отвори	12,43±1,57	6,29±1,39*	2,00±0,62*^	9,57±1,38^$
Сума	18,00±2,08	8,71±1,76*	2,43±0,69*^	12,00±1,70*$
Емоційні реакції:				
Болюси	1,00±0,69	0,86±0,86	2,00±0,98	0,29±0,18
Уринації	0,71±0,29	1,14±0,40	0,57±0,30	1,29±0,42
Грумінг	4,14±0,67	2,29±0,78	0,71±0,57*	2,29±0,47*$
Сума	5,86±0,60	4,29±0,97	3,29±1,38	3,86±0,46*
Сума всіх видів активності	39,15±5,83	27,29±4,50 (– 30,3)	7,71±2,41*^ (– 80,3)	26,29±3,10$ (– 32,8)

Примітка. У дужках – % змін до групи контролю; відмінності статистично значущі (p≤0,05): * – з групою інтактного контролю, ^ – з групою контрольної патології, $ – з групою препарату порівняння (донепезил).

$\Delta ЛП_С$ – різниця латентного періоду входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи КП;

$\Delta ЛП_І$ – різниця латентного періоду входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи ІК.

Після цього щурів виводили з експерименту шляхом наркотизації та декапітували. ГМ виймали та заморожували в середовищі рідкого азоту для подальших біохімічних досліджень. У гомогенаті, отриманому з великих півкуль ГМ, спектрофотометрично визначали вміст ацетилхоліну (АХ) [7] та активність АХЕ за методом Елмана та співавторів [10]. За методом Хаєша [16] із тканини мозку виділяли синаптосоми холінергічних нейронів, де також визначали рівень АХ та активність АХЕ.

Результати обробляли статистично за допомогою програм Statistica 8.0 та Microsoft Excel. Використовували однофакторний дисперсійний аналіз (one-way ANOVA) або кутове перетворення Фішера φ при урахуванні результатів в альтернативній формі. Відмінності вважали статистично значущими при p≤0,05.

Дослідження виконано відповідно до положень Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради ЄС «Про охорону тварин, використовуваних з науковою метою» (2010).

Результати та їх обговорення

Вплив фармакологічних препаратів на показники тварин зі скополамін-зумовленою ХА у тесті ВП наведено у табл. 1. Як видно з таблиці, тварини з модельною патологією (група КП) характеризуються зменшенням орієнтовно-дослідницької активності у 2,1 рази порівняно з групою інтактного контролю (p<0,05), у той час як їх локомоторна активність майже не змінюється. Це свідчить про підвищення емоційної лабільності та стрес-зумовленої тривожності щурів із моделлю ХА у відповідь на невідомий відкритий простір. Донепезил не тільки не відновлює, але і зменшує як рухову, так і орієнтовно-дослідницьку (у 7,1 та 3,6 рази відповідно, порівняно з групою КП) активність щурів, виявляючи виразні седативні властивості (p<0,05). На тлі тетрапептиду КК-1 орієнтовно-дослідницька активність зростала у 1,4 рази порівняно з групою КП за рахунок збільшення горизонтального компоненту (кількості обстежених отворів, p<0,05 з групою патології). Також досліджуваний пептид статистично значущо зменшує кількість актів грумінгу (прояв стресової реакції) на 44% порівняно з групою контролю (p<0,05). Таким чином, в умовах тесту ВП тетрапептид КК-1 зменшує емоційну лабільність щурів із моделлю ХА, що виявляється підвищенням їх орієнтовно-дослідницької активності і зниженням проявів стрес-зумовленої компульсивної поведінки (грумінгу).

В тесті ЕВ тварини із модельною ХА характеризуються зниженням когнітивних функцій, що виявляється збільшенням часу, необхідного для пір-

Таблиця 2

Вплив фармакологічного препарату КК-1 та препарату порівняння донепезилу на показники щурів із моделлю скополамін-зумовленої хвороби Альцгеймера у тесті екстраполяційного вивільнення, n=28

Показники (за 3 хв)	Інтактний контроль (n=7)	Скополамін 1 мг/кг в/о, 27 діб		
		контрольна патологія (n=7)	донепезил 1 мг/кг в/ш 10 діб (n=7)	КК-1 0,1 мг/кг і/н 10 діб (n=7)
Час екстраполяційного вивільнення, с	37,17±8,51	51,29±3,12*	18,86±3,57	11,00±3,07*^
% тварин, що виконали завдання	100%	100%	100%	100%

Примітка. Відмінності статистично значущі (p≤0,05): * – з групою інтактного контролю, ^ – з групою контрольної патології.

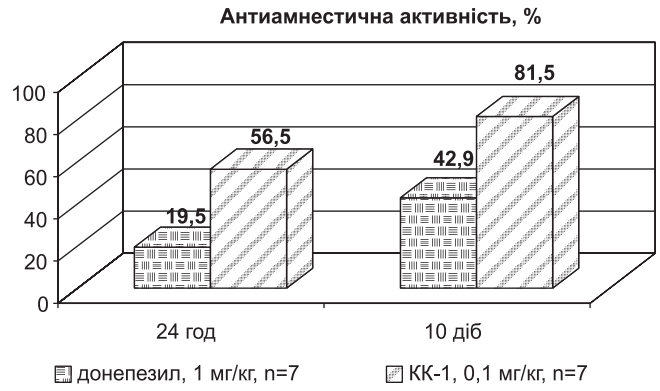


Рис. 1. Антиамнестична активність фармакологічного препарату КК-1 та препарату порівняння донепезилу у щурів з моделлю скополамін-зумовленої хвороби Альцгеймера в тесті умовного рефлексу пасивного уникнення на 1 та 10 добу після терапії

нання під край циліндра приладу ЕВ на 38% (p<0,05 проти групи КП, табл. 2). Тетрапептид КК-1 позитивно впливає на цей показник. Він зменшує час підпірнювання тварин під край циліндра у 4,7 рази порівняно з групою КП (p<0,05). Подібні результати отримані в експерименті на інтактних тваринах [2]. Отже, позитивний вплив тетрапептиду КК-1 на побудову оптимальної моделі поведінки щурів за умов тесту ЕВ характеризує його здатність стимулювати когнітивні функції, що є проявом ноотропної дії.

У тесті УРПУ (табл. 3) модельна ХА виявляється суттєвим зниженням латентного часу входу до затемненого відсіку приладу як на 1 добу (на 58,1%, p<0,05 з групою КП), так і на 10 добу після терапії (на 61,1%, p<0,05 з групою КП). Таким чином, спостерігається порушення формування та фіксації пам'ятного сліду в щурів з модельною патологією, що свідчить про погіршення їх мнестичних функцій.

Тетрапептид КК-1 та препарат порівняння підвищують латентний час входу тварин до затемненої камери. На 1 добу після терапії досліджуваний препарат КК-1 перевершує за активністю донепезил, який діє лише на рівні тенденції. На 10 до-

Таблиця 3

Вплив фармакологічного препарату КК-1 та препарату порівняння донепезилу на латентний час входу щурів до затемненого відсіку в тесті умовного рефлексу пасивного уникнення, n=28

Група, n	Латентний час входу в затемнений відсік приладу УРПУ, с		
	вихідний	через 24 год	через 10 діб
Інтактний контроль (n=7)	18,71±3,52	167,86±11,49	99,86±17,06
Контрольна патологія (скополамін) (n=7)	20,29±5,54	70,29±16,44*	38,86±11,62*
Скополамін + Донепезил (1 мг/кг в/ш) (n=7)	24,00±6,23	93,29±26,11*	69,43±11,10^
Скополамін + КК-1 (0,1 мг/кг і/н) (n=7)	20,14±3,73	126,14±23,62	89,71±19,09^

Примітка. Відмінності статистично значущі (p≤0,05): * – з групою інтактного контролю, ^ – з групою контрольної патології.

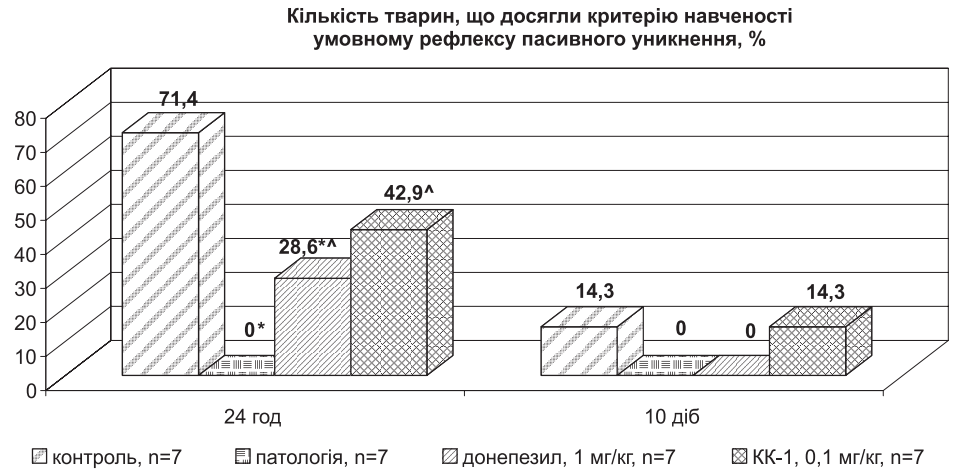


Рис. 2. Вплив фармакологічного препарату КК-1 та препарату порівняння донепезилу на кількість щурів із моделлю скополамін-зумовленої хвороби Альцгеймера, що досягли критерію навченості умовному рефлексу пасивного уникнення на 1 та 10 добу після терапії, n=28.
Примітка: відмінності статистично значущі (p≤0,05): * – з групою інтактного контролю; ^ – з групою контрольної патології

бу пептид КК-1 підвищує латентний час входу у 2,3 рази (p<0,05 з групою КП), а донепезил – в 1,7 рази (p<0,05 з групою КП).

На рис. 1 зображено АА активність фармакологічного препарату КК-1 та донепезилу через 24 год та 10 діб після терапії (тест УРПУ). Як у першому, так і у другому випадках АА тетрапептиду КК-1 є вищою за показник препарату порівняння.

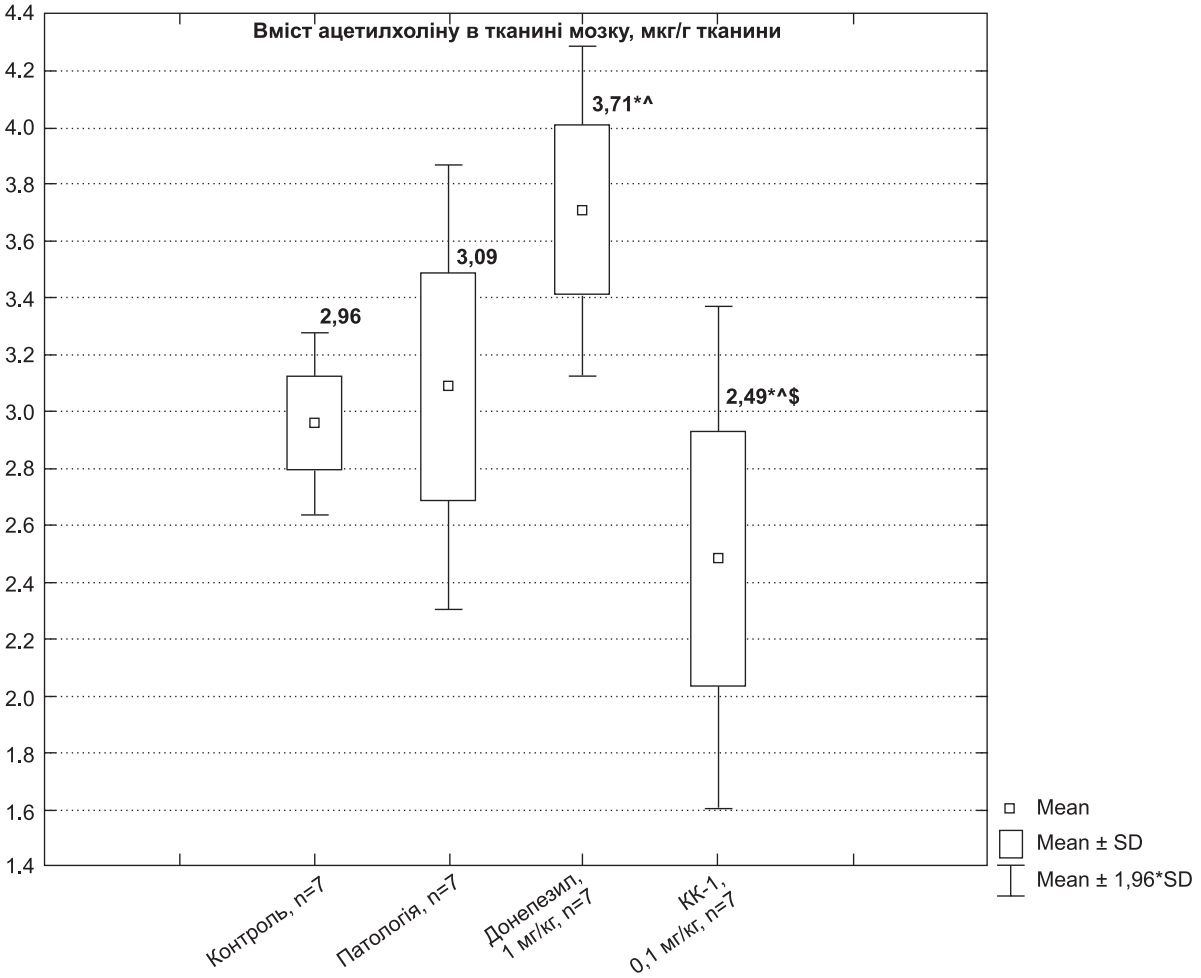


Рис. 3. Вплив фармакологічного препарату КК-1 та препарату порівняння донепезилу на вміст ацетилхоліну в тканині мозку щурів із моделлю скополамін-зумовленої хвороби Альцгеймера, n=28.
Примітка. Відмінності статистично значущі (p≤0,05): * – з групою контролю; ^ – з групою патології; $ – з групою донепезилу

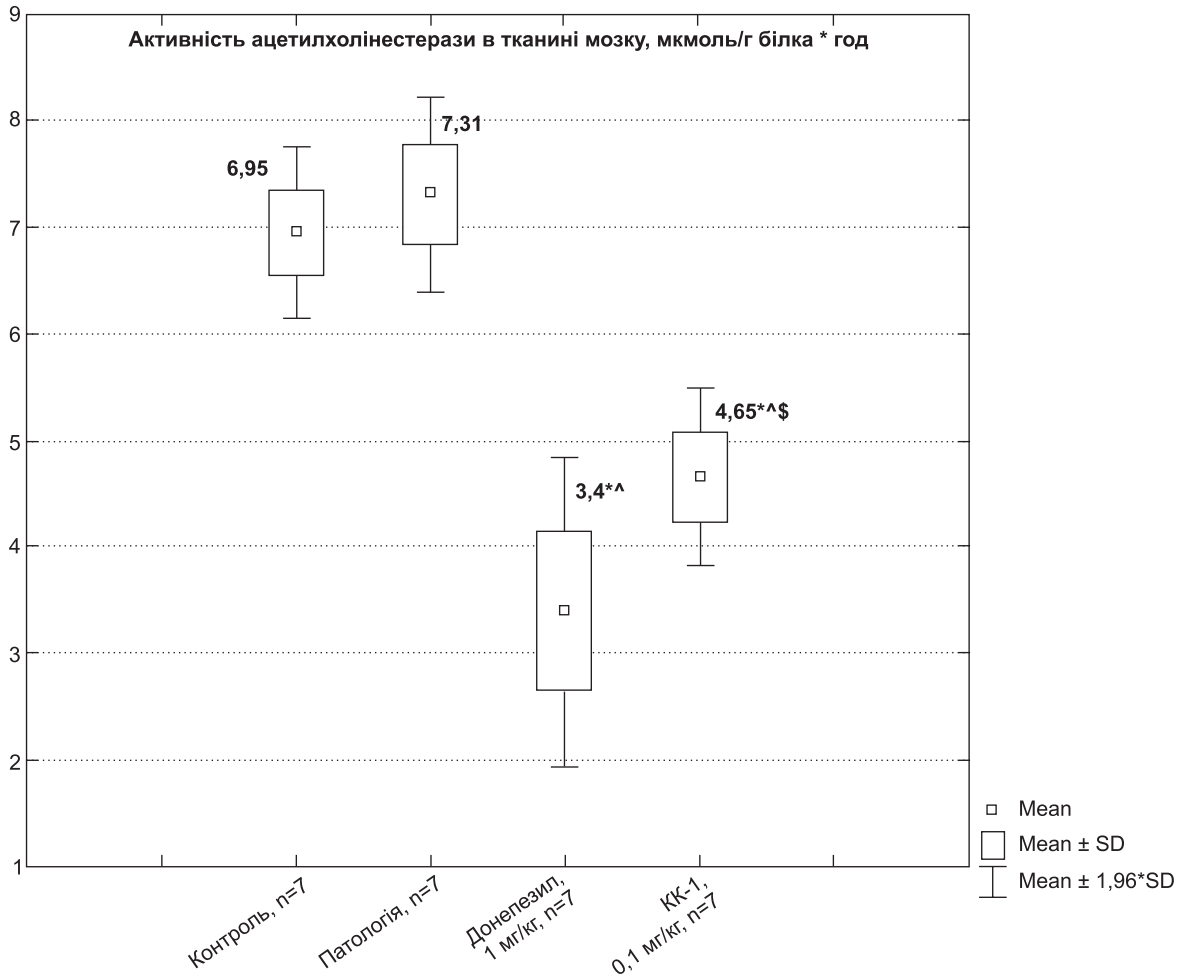


Рис. 4. Вплив фармакологічного препарату КК-1 та препарату порівняння донепезилу на активність ацетилхолінестерази в тканині мозку щурів із моделлю скополамін-зумовленої хвороби Альцгеймера, n=28.
Примітка. Відмінності статистично значущі (p≤0,05): * – з групою контролю; ^ – з групою патології; $ – з групою донепезилу

На 10 добу АА пептиду зростає, що свідчить про тривалість його ноотропного ефекту. Досліджуваний фармакологічний препарат позитивно впливає також на другий показник тесту УРПУ – кількість тварин, що досягли критерію навченості рефлексу (рис. 2). На 1 добу цей показник щурів групи КК-1 становив 42,9%, перевершуючи аналогічну активність донепезилу (статистично значущі відмінності з групою ІК відсутні), а на 10 добу – 14,3%, тим часом як відповідні показники в групах донепезилу та КП зменшувалися до 0% впродовж 10 діб.

Вміст АХ та активність АХЕ в тканині мозку та в синаптосомах зображено на рис. 3-6. За умов модельної ХА у синаптосомах ГМ щурів різко зростає активність АХЕ (на 30,6%, p<0,05 з групою ІК) та, як наслідок, зменшується кількість АХ (на 29%, p<0,05 з групою ІК), але в тканині цілого мозку різниця між цими показниками в групах ІК та КП є статистично незначущою. Імовірно, загальний рівень АХ у тканині цілого мозку статистично значущо не зменшується за рахунок його наявності у позаклітинному просторі та тих клітинних утвореннях, де він не виконує медіаторної функції (наприклад, у тілі нейрону). Зростання активності АХЕ, що спостерігається в даному випадку, є фізіологічно обґрунтованим, оскільки тривала блокада постсинаптичних рецепторів скополаміном та надлишок незв'язаного з рецепторами медіатора у синаптичній щілині запускають механізм його ферментативного руйнування.

Препарат порівняння донепезил в цих умовах діє як типовий інгібітор АХЕ, зменшуючи активність ферменту як у синаптосомах (у 3,1 рази, p<0,05 з групою КП), так і в тканині цілого мозку (у 2,2 рази, p<0,05 з групою КП). Це приводить до зростання кількості АХ у тканині мозку та нормалізації у синаптосомах. Проте, як відомо з літературних джерел, накопичення АХ у синаптичній щілині під дією донепезилу не корелює з його ноотропними властивостями в умовах деяких експериментальних моделей ХА [18], чим можуть пояснюватися низькі показники функціональної активності ЦНС щурів із моделлю

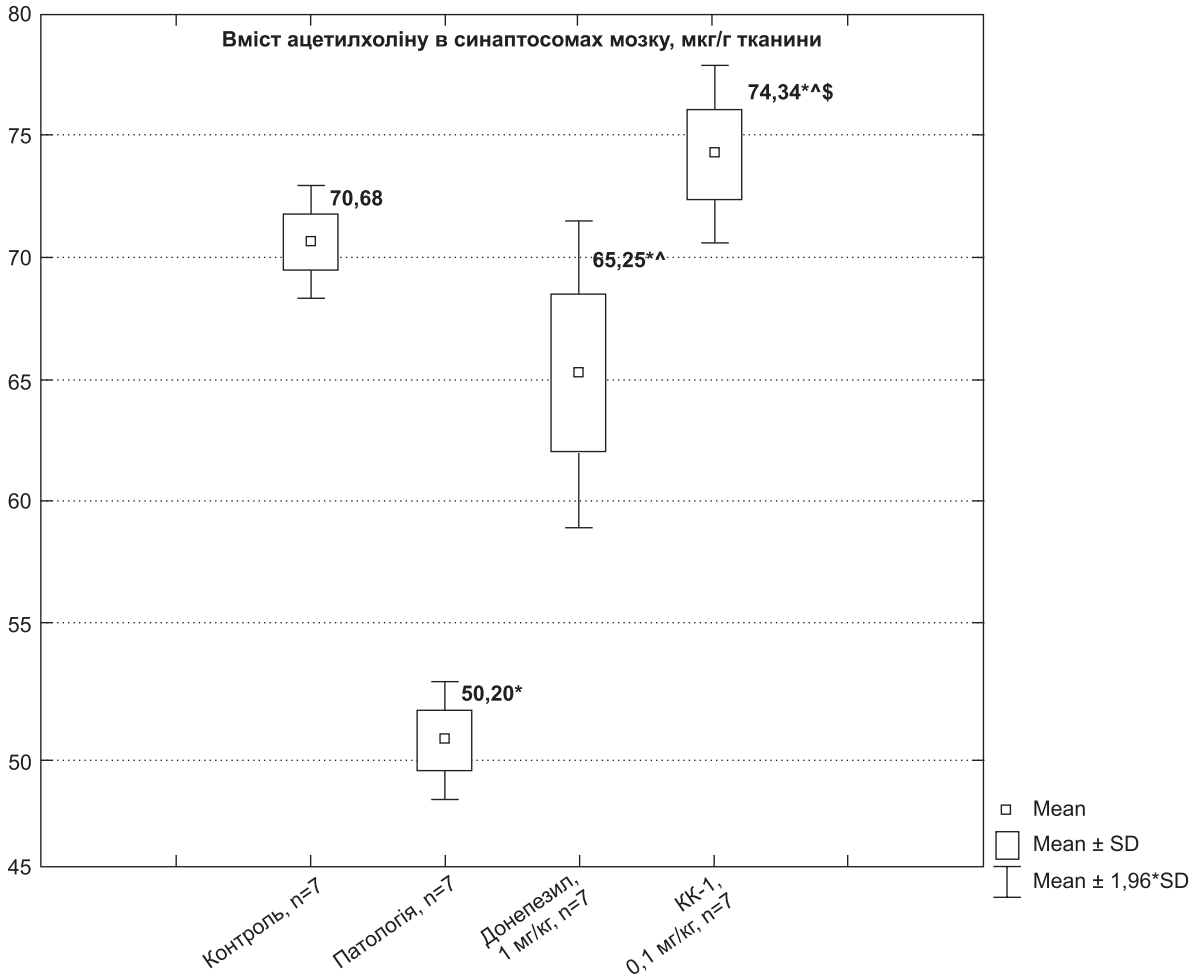


Рис. 5. Вплив фармакологічного препарату КК-1 та препарату порівняння донепезилу на вміст ацетилхоліну в синаптосомах мозку щурів із моделлю скополамін-зумовленої хвороби Альцгеймера, n=28.
Примітка. Відмінності статистично значущі (p≤0,05): * – з групою контролю; ^ – з групою патології; $ – з групою донепезилу

ХА, виявлені в тестах ВП, ЕВ та УРПУ.

Досліджуваний пептид КК-1, на відміну від донепезилу, незначно пригнічує АХЕ, проте сприяє накопиченню АХ у синаптосомах більш виразно, ніж препарат порівняння. Кількість медіатора зростає в 1,5 рази порівняно з групою КП ($p<0,05$). За цим показником КК-1 перевершує активність донепезилу на 14% ($p<0,05$). Той факт, що на тлі пептиду КК-1 рівень АХ у синаптосомах зростає виразніше, ніж під дією донепезилу, а активність АХЕ пригнічується слабше, дозволяє припустити позитивний вплив досліджуваного препарату на утворення або внутрішньоклітинний транспорт медіатора із соми нейрону, де він утворюється в цитозолі.

Відомо, що хронічна блокада мускаринових рецепторів (М-ХР) гіпокампу, смугастого тіла та кори переднього мозку скополаміном погіршує тривалу потенціацію (англ. long-term potentiation) – основну складову нейрональної пластичності [13, 23]. Здатність фармакологічного препарату КК-1 покращувати процеси навчання (зменшувати стрес-зумовлену тривожність щурів у тесті ВП, покращувати розумову діяльність у тесті ЕВ) і запам'ятовування (тест УРПУ) на тлі блокади холінергічних структур ГМ свідчить про його залученість до регуляції механізмів клітинної пам'яті. Вона може реалізовуватися також завдяки підвищенню афінітету АХ до центральних М-ХР. Такий механізм притаманний низці алостеричних агоністів та позитивних алостеричних модуляторів холінергічного рецепторного комплексу, які мають ряд переваг перед інгібіторами АХЕ (вищу фармакологічну активність) та прямими мускариновими агоністами (кращий профіль безпеки) [8, 24]. Оскільки скополамін є неселективним блокатором М-ХР, невідомо, за посередництва яких саме їх підтипів реалізується ноотропна активність пептиду КК-1.

Центральні М-ХР представлені 5 підтипами та є метаботропними G-білок-зв'язаними рецепторами (G-protein-coupled receptors, GPCR). З них 3 підтипи (M_1, M_3 та M_5) пов'язані з G_q/G_{11}-білком, а два (M_2 та M_4) – з $G_{i/o}$-білком [22]. За типом внут-

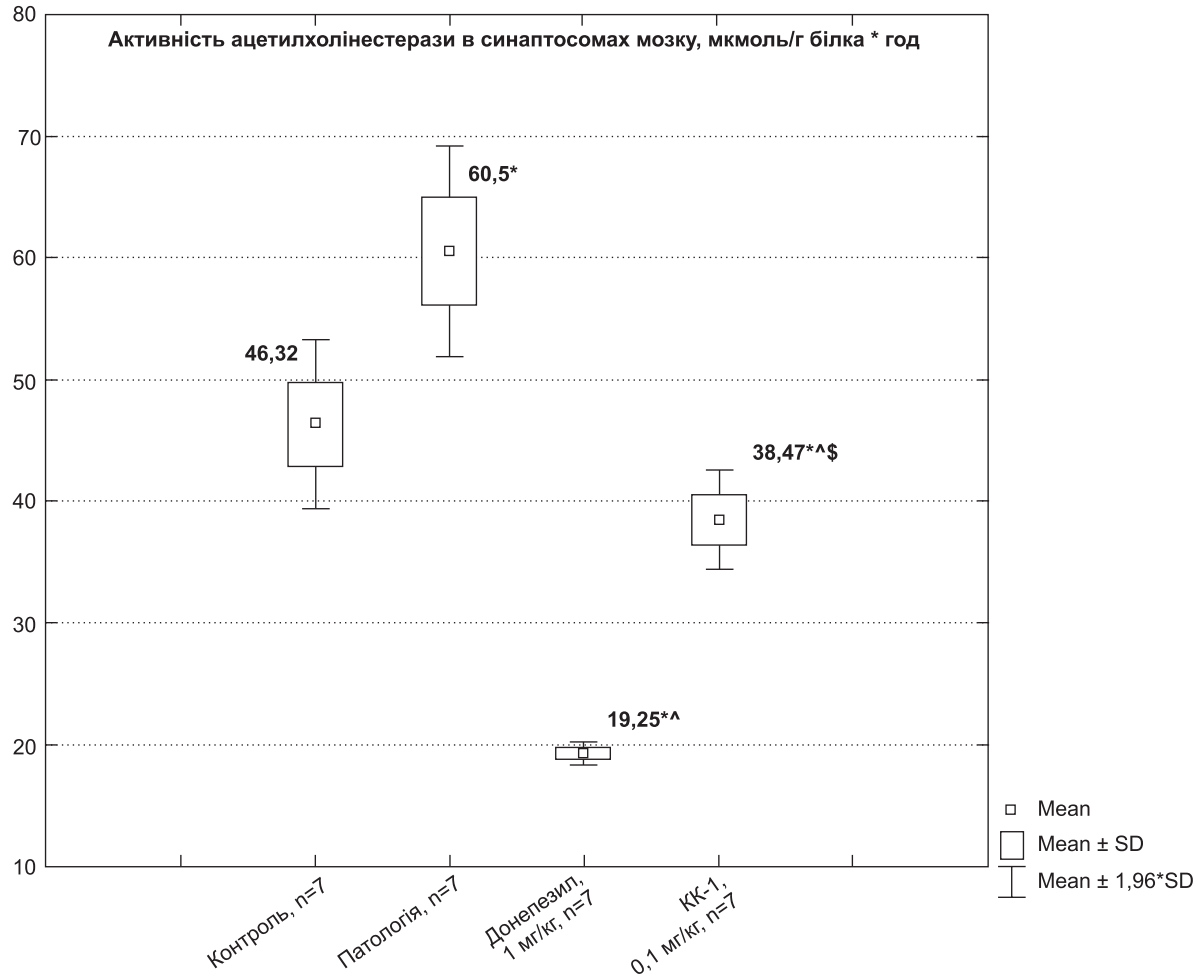


Рис. 6. Вплив фармакологічного препарату КК-1 та препарату порівняння донепезилу на активність ацетилхолінестерази в синаптосомах мозку щурів із моделлю скополамін-зумовленої хвороби Альцгеймера, n=28.
Примітка. Відмінності статистично значущі (p≤0,05): * – з групою контролю; ^ – з групою патології; $ – з групою донепезилу

рішньомембранного G-білка M_2- та M_4-ХР є спорідненими з рецепторами меланокортинів (MCRs), за посередництва яких реалізується гормональна та медіаторна функція АКТГ. В роботах [1, 4] показано, що ділянка АКТГ 15-18 (Lys-Lys-Arg-Arg) є антагоністом молекули цього гормону, яка, зв'язуючись з MCRs, блокує внутрішньоклітинний аденілатциклазний сигнальний каскад. Тому взаємодія пептиду КК-1 із M_2- або M_4-ХР може відбуватися тільки за принципом їх блокування, а не агонізму чи алостеричної модуляції. Більш імовірною є модуляція G_q/G_{11}-зв'язаних метаботробних мускаринових рецепторів (M_1, M_3 та M_5). Таке припущення є доречним, тому що деякі нейротрофіни (NGF, BDNF), у складі яких присутня амінокислотна послідовність КК-1, виявляють фармакологічні властивості через G_q/G_{11}-зв'язані рецептори тирозинкіназ (TrkR), що належать до одного підтипу з M_1-, M_3-, та M_5-ХР [17]. В такому разі досліджуваний пептид КК-1 імітує роль ендогенних нейротрофінів, модулюючи активність G_q/G_{11}-зв'язаних М-ХР, в результаті чого покращуються когнітивні функції тварин зі скополамін-зумовленою моделлю ХА. Ця теза потребує подальшого експериментального обґрунтування, дизайн якого полягав би в уточненні підтипу М-ХР та характеру впливу пептиду КК-1 на них.

ВИСНОВКИ

1. Експериментальна модель хвороби Альцгеймера (ХА), зумовленої скополаміном, виявляється у щурів зниженням функціональної активності ЦНС.

2. Фармакологічний препарат acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (КК-1) за інтраназального введення у дозі 0,1 мг/кг впродовж 10 днів знижує прояви модельної ХА у щурів. Зокрема, він зменшує стрес-зумовлену емоційну лабільність щурів у відкритому полі, стимулює когнітивні функції в тесті екстраполяційного вивільнення та чинить виразну антиамнестичну дію у тесті умовного рефлексу пасивного уникнення.

3. За впливом на функціональні показники ЦНС щурів із моделлю ХА пептид КК-1 перевершує ефект препарату порівняння – інгібітора ацетилхолінестерази центральної дії донепезилу. Ноотропна дія КК-1 за цих умов є тривалою (зберігається впродовж не менше 10 днів).

4. Досліджуваний препарат незначно пригнічує активність ацетилхолінестерази у синаптосомах головного мозку щурів із моделлю ХА, проте рівень ацетилхоліну на тлі КК-1 зростає виразніше, ніж при застосуванні донепезилу. Отже, пептид КК-1 має важливі за ХА холінопозитивні властивості, які не обмежуються центральним антихолінестеразним механізмом.

5. Перспективним є подальше клінічне дослідження пептиду КК-1 як нейропротекторного та ноотропного засобу для лікування нейродегенеративних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ванина В.И., Ковалицкая Ю.А., Колобов А.А. и др. // Биоорганическая химия. – 2006. – Т. 32, №5. – С. 1-8.*
2. *Дейко Р.Д., Штриголь С.Ю., Прусаков А.Н., Колобов О.О. // Укр. біофармац. журн. – 2015. – №1 (36). – С. 14-20.*
3. *Дейко Р.Д., Штриголь С.Ю., Колобов О.О. Перспективи створення новітніх нейропротекторних та ноотропних засобів із пептидергічним механізмом дії / Наукова Україна: Проблеми сучасності та перспективи майбутнього: Матеріали II Всеукр. наук.-практ. конф. (м. Харків, 4-5 березня 2016 року). – К.: Наукове партнерство «Центр наукових технологій», 2016. – С. 11-20.*
4. *Ковалицкая Ю.А., Колобов А.А., Кампе-Немм Е.А. и др. // Биоорганическая химия. – 2008. – Т. 34, №1. – С. 29-35.*
5. *Радионова К.С., Бельник А.П., Островская Р.У. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 2008. – Т. 146, №1. – С. 65-68.*
6. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. докт. мед. наук А.Н.Миронова. – Ч. I. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.*
7. *Пат. 2256920 Российская Федерация МПК G 01 N 33/50 Способ определения ацетилхолина / И.Е.Трубицына, В.Н.Дроздов, Л.Б.Лазебник, А.Э.Лычкова. – 2003127761/15. Заявл.: 27.03.2005. Опубл.: 20.07.2005. – Бюл. 20. – 15 с.*
8. *Bubser M., Byun N., Wood M.R., Jones C.K. // Handb. Exp. Pharmacol. – 2012. – Vol. 208. – P. 121-166.*
9. *Costa J.L., Bui S., Reed P. et al. // Gen. Comp. Endocrinol. – 2004. – Vol. 136. – P. 12-16.*
10. *Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V.J., Featherstone R.M. // Biochemical Pharmacol. – 1961. – Vol. 7. – P. 88-95.*
11. *Facchinetti F., Nappi G., Petraglia F. et al. // Life Sci. – 1984. – Vol. 36. – P. 1691-1697.*
12. *Fletcher J.M., Morton C.J., Zwar R.A. et al. // J. of Biol. Chemistry. – 2008. – Vol. 283, №48. – P. 33375-33383.*
13. *Ghiglieri V., Sgobio C., Costa C. et al. // Prog. Neurobiol. – 2011. – Vol. 94. – P. 102-114.*
14. *Giuliani D., Bitto A., Galantucci M. et al. // Neurobiol. Aging. – 2014. – Vol. 35. – P. 537-547.*
15. *Giuliani D., Neri L., Canalini F. et al. // Molecular and Cellular Neurosci. – 2015. – Vol. 67. – P. 13-21.*
16. *Hajos E. // Brain Res. – 1975. – Vol. 93, №3. – P. 485-489.*
17. *Huang E.J., Reichardt L.F. // Annu. Rev. Biochem. – 2003. – Vol. 72. – P. 609-642.*
18. *Ihalainen J., Sarajärvi T., Rasmusson D. et al. // Neuropharmacol. – 2011. – Vol. 61. – P. 891-899.*
19. *Kracht M., Holtmann H. Encyclopedia of Molecular Pharmacology. – Berlin, Heidelberg, New York, 2008. – P. 753.*
20. *Miller T.P., Fong K., Tinklenberg J.R. // Biol. Psychiatry. – 1993. – Vol. 33. – P. 307-309.*
21. *Patel V., Chisholm D., Dua T. et al. Mental, Neurological, and Substance Use Disorders: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 4), Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2016. – P. 94.*
22. *Scarr E. // CNS Neurosci. Ther. – 2012. – Vol. 18. – P. 369-379.*
23. *Soares J.C., Oliviera M.G., Ferreira T.L. // Neuropharmacol. – 2013. – Vol. 73. – P. 320-326.*
24. *Vardigan J.D., Cannon C.E., Puri V. et al. // Psychopharmacol. (Berl). – 2015. – Vol. 232. – P. 1859-1866.*
25. *Vogel H. (ed.). Drug discovery and evaluation: pharmacological assays. – Springer Science & Business Media, 2007. – P. 839-856.*

НООТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ ТЕТРАПЕПТИДУ ACETYL-(D-LYS)-LYS-ARG-ARG-AMIDE (КК-1) НА МОДЕЛІ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА У ЩУРІВ, ЗУМОВЛЕНОЇ ХРОНІЧНИМ ВВЕДЕННЯМ СКОПОЛАМІНУ

Р.Д.Дейко, С.Ю.Штриголь, Т.В.Горбач*, О.О.Колобов**, А.С.Симбірцев**

Національний фармацевтичний університет, Харківський національний медичний університет*, ФДУП «Державний науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів» ФМБА Росії, Санкт-Петербург**

Ключові слова: хвороба Альцгеймера; нейропротекція; меланокортини; тетрапептиди; експеримент

Удосконалення терапії хвороби Альцгеймера (ХА) – одне з найактуальніших завдань сучасної медицини та фармації. Перспективним є створення та фармакологічне вивчення оригінальних лікарських засобів для її терапії. Перспективним класом таких засобів є нейропротектори. У НДІ Особливо чистих біопрепаратів створено тетрапептид acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (лабораторний шифр КК-1). В експерименті на моделі церебральної ішемії КК-1 виявляє потужні нейропротекторні та ноотропні властивості. Мета дослідження – дослідити ноотропні властивості КК-1 на моделі ХА. У щурів моделювали скополамін-зумовлену ХА. Протягом 10 днів їх лікували пептидом КК-1 (0,1 мг/кг інтраназально, 1 раз на день) або препаратом порівняння (донепезил, 1 мг/кг внутрішньошлунково, 1 раз на день). Після терапії оцінювали функціональний стан ЦНС щурів за тестами відкритого поля (ВП), екстраполяційного вивільнення (ЕВ) та умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ). У гомогенаті цілого головного мозку (ГМ) та синаптосомах ГМ спектрофотометрично визначали рівень ацетилхоліну (АХ) та активність ацетилхолінестерази (АХЕ). Досліджуваний фармакологічний препарат КК-1 зменшує стрес-зумовлену тривожну поведінку щурів із модельною ХА за тестом ВП, підвищуючи їх орієнтовно-дослідницьку активність (у 1,4 рази, $p<0,05$) та зменшуючи емоційні реакції (на 44%, $p<0,05$). В тесті ЕВ пептид КК-1 покращує когнітивні функції щурів, зменшуючи час пірнання під край циліндра у 4,7 рази ($p<0,05$). За тестом УРПУ встановлено високу антиамнестичну активність досліджуваного препарату (56,5% та 81,5% на 1 та 10 день після терапії відповідно). За усіма показниками КК-1 перевершує активність донепезилу. Механізм ноотропної дії КК-1 на моделі ХА полягає у підвищенні рівня АХ в синаптосомах М-холінергічних рецепторів, імовірно, шляхом стимуляції його синтезу. КК-1 помірно пригнічує АХЕ, чим додатково сприяє накопиченню АХ в синаптичній щілині холінергічного синапсу. Можливою є також взаємодія тетрапептиду КК-1 із G_q/G_{11}-зв'язаними M_1-, M_3-, та M_5- холінергічними рецепторами за принципом позитивної алостеричної модуляції.

НООТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ТЕТРАПЕПТИДА ACETYL-(D-LYS)-LYS-ARG-ARG-AMIDE (КК-1) НА МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА У КРЫС, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ХРОНИЧЕСКИМ ВВЕДЕНИЕМ СКОПОЛАМИНА

Р.Д.Дейко, С.Ю.Штрыголь, Т.В.Горбач*, А.А.Колобов**, А.С.Симбирцев**

Национальный фармацевтический университет, Харьковский национальный медицинский университет*, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург**

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; нейропротекция; меланокортины; тетрапептид; эксперимент

Усовершенствование терапии болезни Альцгеймера (БА) – одно из наиболее актуальных заданий современной медицины и фармации. Перспективно создание и фармакологическое исследование оригинальных лекарственных средств для ее терапии. Перспективным классом таких средств являются нейропротекторы. В НИИ Особо чистых биопрепаратов создан пептид acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (лабораторный шифр КК-1). В эксперименте на модели церебральной ишемии КК-1 демонстрирует выраженные нейропротекторные и ноотропные свойства. Цель исследования – изучить ноотропные свойства КК-1 на модели БА. У крыс моделировали скополамин-обусловленную БА. На протяжении 10 дней осуществляли терапию фармакологическим препаратом КК-1 (0,1 мг/кг интраназально 1 раз в день) или препаратом сравнения (донепезил, 1 мг/кг внутрижелудочно 1 раз в день). После терапии оценивали функциональное состояние животных по тестам открытого поля (ОП), экстраполяционного избавления (ЭИ) и условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). В гомогенате целого головного мозга (ГМ) и синаптосомах ГМ спектрофотометрически определяли уровень ацетилхолина (АХ) и активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Исследуемый препарат КК-1 уменьшает стресс-обусловленную тревожность крыс с моделью БА в тесте ОП, повышая их ориентировочно-исследовательскую активность (в 1,4 раза, $p<0,05$) и уменьшая уровень эмоциональных реакций (на 44%, $p<0,05$). В тесте ЭИ тетрапептид КК-1 повышает когнитивные функции крыс, уменьшая время подныривания под край цилиндра в 4,7 раза ($p<0,05$ с группой патологии). По тесту УРПИ установлена высокая антиамнестическая активность КК-1 (56,5% и 81,5% на первые и десятые сутки соответственно). По всем показателям КК-1 превышает активность препарата сравнения донепезила. Механизм ноотропного действия КК-1 на модели БА заключается в повышении уровня АХ в синаптосомах ГМ, вероятно, за счет стимуляции его синтеза. КК-1 умеренно угнетает АХЭ, чем дополнительно способствует накоплению АХ в синаптической щели холинергического синапса. Вероятно также взаимодействие пептида КК-1 с G_q/G_{11}-связанным M_1-, M_3-, и M_5-холинергическими рецепторами по принципу позитивной аллостерической модуляции.

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.
E-mail: roman.deyko@gmail.com.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 22.11.2016 р.

UDC 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

ANALYTICAL DIAGNOSING OF MILNACIPRAN POISONINGS

S.V.Baiurka, S.A.Karpushyna, V.P.Moroz

National University of Pharmacy

Key words: chemico-toxicological analysis; milnacipran; isolation from the biological material; TLC-screening; high pressure liquid chromatography

The method of milnacipran isolation with chloroform from the dehydrated biological material with subsequent extraction purification in the n-hexane-acetonitrile solvent system has been developed. The method developed has allowed to isolate 47±5% of the antidepressant. The TLC-screening method of a number of antidepressants has been developed using four mobile phases with a low correlation and the sequential scheme of visualization by a set of chromogenic reagents. It has allowed to separate milnacipran, venlafaxine, amitriptyline, fluoxetine and sertraline. As differentiating reagents the Liebermann's reagent and the Mandelin's reagent in modification consisting in sequential treatment of the sample by the Mandelin's reagent and formaldehyde vapours have been suggested. The methods of identification and quantitative determination of milnacipran in the biological material after the TLC purification using HPLC with multiwave UV-spectrophotometric detection have been developed. The calibration curve of the dependence of the peak area on the concentration was described by the following equation: $Y=5.14 \cdot 10^{-5}X$; linearity was within the concentration range of 24.2-500 μg/ml; LOD and LOQ were 8.0 and 24.2 μg/ml (at 262 nm), respectively. The results obtained can be used in forensic toxicology for diagnosing milnacipran poisonings.

Milnacipran – (1R,2S)-rel-2-(Aminomethyl)-N,N-diethyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide is a novel third-generation thymoleptic. Its pharmacological effect is due to the dual action, it is a selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI). Milnacipran is used for the treatment of moderate and severe endogenous depression [3]. Fatal intoxications associated with milnacipran overdoses and co-administration of fluoxetine and sertraline in therapeutic doses [8], as well as ethanol [10] have been reported, in these cases peripheral blood concentrations of milnacipran are 21.5 mg/l and 3.15 μg/ml, respectively.

Bioanalytical methods for analysis of milnacipran in the blood and plasma using high pressure liquid chromatography with UV spectrophotometric [7], diode array [12] and MS- [5] detection have been developed. Methods of analysing the biological material for the presence of milnacipran have not been developed. The general isolation methods appeared to be ineffective for a number of antidepressants, in particular for amitriptyline, fluoxetine and sertraline [1, 2], due to the lipophilic properties of these substances [6]. In this regard, the practical interest is the study of the efficiency of milnacipran isolation (Vd=5.5 l/kg [6]) from the biological material with chloroform as a lipophilic solvent with subsequent extraction purification in the *n*-hexane-acetonitrile solvent system [4]. Therefore, the aim of this study was to determine the optimal conditions for milnacipran isolation from the biological material, develop the TLC-screening scheme for the group of antidepressants, which can be co-administrated with milnacipran, as well as the methods of identification and quantitative determination for milnacipran in the biological material by HPLC with multiwave UV-spectrophotometric detection.

Materials and Methods

The method of milnacipran isolation with chloroform with subsequent extraction purification in the n-hexane-acetonitrile solvent system. Add 1 ml of the aqueous solution containing 574 mg of milnacipran hydrochloride (corresponding to 500 mg of the milnacipran base) to the powdered biological sample (5 g of the liver tissue) and allow to stand for 24 h. Simultaneously perform the blank experiment.

Isolation of milnacipran from the liver with chloroform was carried by the method given in the work [7].

The method of Thin Layer Chromatography. Two types of chromatographic plates – Merk (Silica gel 60 F254, 10x20 cm in size) and Sorbfil (PTLC-P-A) (10x10 cm in size) were used for thin-layer chromatographic studies.

Evaporate 10-30 ml aliquots of the final chloroform extract obtained from the tissue spiked with milnacipran and extracts from the blank tissue (drug-free) to the minimum volume (~ 0.05 ml) and spot as a band onto the start line. Next to it spot 10 ml of the standard solution of milnacipran in methanol (1 mg/ml). At first develop the chromatograms in chloroform to separate the drug from endogenous impurities, then use four mobile phases (listed below).

Thin-layer chromatographic studies were performed as described in the work [1, 2, 4]. The antidepressant was detected on the plate with the chromogenic reagents pre-

S.V.Baiurka – Candidate of Pharmacy, associate professor of the Department of Toxicological Chemistry of the National University of Pharmacy (Kharkiv)

Table 1

The results of antidepressant visualization in TLC-screening

Antidepressant	Reagent (colour and sensitivity, μg per a sample)				
	Dragendorff's reagent by Munier	acidified iodoplatinate	Liebermann's reagent	Mandelin's reagent	Mandelin's reagent + formaldehyde
Milnacipran	orange (5.0)	blue (1.0)	yellow → orange (5.0)	–	–
Venlafaxine	orange (3.0)	blue-violet (2.0)	brown → cherry → red (5.0)	brown → cherry → blue → green (4.0)	light blue (5.0)
Amitriptyline	orange (2.0)	blue-violet (0.2)	yellowish-brown (3.0)	brown (0.5)	brown (0.5)
Fluoxetine	orange (1.0)	blue-violet (0.5)	brown (3.0)	blue (3.0)	green (3.0)
Sertraline	orange (1.0)	violet (1.0)	violet → brown → discoloration (2.0)	–	–

Table 2

Chromogenic reagents for the final stage of the antidepressant visualization in TLC-screening

Antidepressant	Reagent (colour and sensitivity, μg per a sample)		
Milnacipran	ninhydrin (*pink-violet*, 4.0)	mercury sulphate saturated solution (*blue*, 6.0)	Van Urk's (*yellow*, 3.0)
Venlafaxine	Froehde (*greenish → violet (on the edge)*, 8.0)		
Amitriptyline	concentrated sulphuric acid (*orange*, 0.2)	Froehde (*brick-red → green*, 5.0)	
Fluoxetine	ninhydrin (*orange*, 5.0)	Froehde (*blue*, 4.0)	
Sertraline	potassium permanganate solution (*blue-violet*, 5.0)	Van Urk's (*yellow*, 5.0)	Froehde (*brownish-green*, 5.0)

sented in Tables 1, 2. Elute milnacipran from the chromatogram band untreated by the location reagents with methanol. Evaporate the eluate, and reconstitute the residue 1 ml of methanol.

The method of HPLC. The HPLC study was performed using a "MiLiChrome A-02" microcolumn high pressure liquid chromatograph with a multiwave UV-spectrophometric detector by the method presented in the work [4]. The injected volume was 10 μl. Quantitative determination of milnacipran in eluates from chromatograms was carried out at the wavelength of 262 nm.

Results and Discussion

According to the epidemiological studies [9] the most poisonings with novel antidepressants are combined. The scheme of milnacipran detection by thin layer chromatography screening method in the presence of a number of antidepressants from different groups such as venlafaxine (SNRI), amitriptyline (TCA), sertraline and fluoxetine (SSRI) has been developed.

The simultaneous use of four mobile phases (MP) with a high distributive power in relation to drugs under study and the lowest correlation between them was proposed. They are ethyl acetate – methanol – 25% ammonium hydroxide solution (85:10:5) (MP 1), methanol – 25% ammonium hydroxide solution (100:1.5) (MP 2), cyclohexane – toluene – diethylamine (75:15:10) (MP 3), and toluene – acetone – ethanol – 25% ammonium hydroxide solution (45:45:7.5:2.5) (MP 4). The Rf values of antidepressants in the mobile phases selected on two types of the chromatographic plates (Merk and Sorbfil) are shown in Table 3. The Dragendorff's reagent modified by Munier and acidified iodoplatinate solution were the most sensitive common reagents for detection of the substances studied. As differentiating reagents the Liebermann's reagent and the Mandelin's reagent in modification consisting in sequential treatment of the sample by the Mandelin's reagent and formaldehyde vapours were suggested (Table 1). Using a particular set of additional chromogenic reagents (Table 2) it was proposed to use four reagents, and it was sufficient for reliable identification of toxic substances according to the TIAFT recommendations [7] for the final stage of visualization. The degree of milnacipran elution with methanol from

Table 3

The Rf values of antidepressants in TLC-screening systems

Antidepressant	Mobile phase (N_o)							
	1		2		3		4	
	Merk	Sorbfil	Merk	Sorbfil	Merk	Sorbfil	Merk	Sorbfil
Milnacipran	0.31	0.53	0.28	0.37	0.05	0.09	0.42	0.47
Venlafaxine	0.84	0.90	0.65	0.66	0.57	0.70	0.71	0.92
Amitriptyline	0.91	0.92	0.51	0.61	0.88	0.85	0.67	0.92
Fluoxetine	0.90	0.95	0.78	0.72	0.30	0.28	0.40	0.92
Sertraline	0.54	0.90	0.67	0.68	0.64	0.88	0.75	0.71

Table 4

The results of HPLC determination of milnacipran isolated from the liver with chloroform followed by purification in the *n*-hexane-acetonitrile system

Amount of milnacipran added to 5 g of the liver, μg	Amount of milnacipran extracted ($\bar{X}$, %)	Metrological characteristics			
		S	$S_{\bar{x}}$	$\Delta\bar{X}$ (P=0.95%, ν=4)	ε, %
500	47	3.8	1.7	5	10

the chromatographic plates was 97.8±1.0%.

Identification of milnacipran in the eluates by HPLC was carried out by the retention time and the absorbance ratios ($R=S_\lambda/S_{210}$), they were 17.00±0.06 min (n=5, RSD=0.15%, ε=0.37%) and 0.811±±0.007; 0.291±0.004; 0.030±0.002; 0.012±0.002; 0.014±0.002; 0.0021±±0.0002; 0.0014±0.0003, respectively. Quantitative determination was performed using the calibration curve of the dependence of the peak area on the concentration at the wavelength of 262 nm. After verifying the significance of the intercept in the linear regression equation it was concluded about the possibility of transition to the equation in the form of: $Y=5.14\cdot10^{-5}X$ (Table 4). The method showed linearity in the range of 24.2-500 mg/mL. The LOD and LOQ values were calculated based on the parameters of the calibration curve; they were 8.0 μg/ml and 24.2 μg/ml, respectively. Accuracy and precision of the method developed were 101.8 % (RSD= =1.4%) at the low concentration level, 100.8% and 100.5% (RSD= =1.0%) at the middle and high concentration levels, respectively. Therefore, they satisfy the requirements for the methods used in forensic toxicology [11].

The method of milnacipran isolation with chloroform was quite efficient and allowed isolating 47±5% of the antidepressant studied (Table 4). The results obtained can be used in forensic toxicology for diagnosing milnacipran poisonings.

CONCLUSIONS

1. The method of milnacipran isolation with chloroform from the biological material dehydrated by triturating with anhydrous sodium sulphate with subsequent extraction purification in the *n*-hexane-acetonitrile solvent system has been developed. The method developed has allowed to isolate 47±5% of the medicine.

2. The TLC-screening method of a number of antidepressants has been developed using four mobile phases with low correlation and the sequential scheme of visualization by chromogenic reagents. It has allowed to separate milnacipran, venlafaxine, amitriptyline, fluoxetine and sertraline.

3. The sensitive and specific methods of identification and quantitative determination of milnacipran in the biological material by HPLC with multiwave UV-spectrophotometric detection have been developed.

REFERENCES

1. *Баюрка С.В., Бондар В.С., Карпушина С.А. // Вісник фармації. – 2009. – №3 (59). – С. 23-26.*
2. *Баюрка С.В., Карпушина С.А., Мороз В. П. // Фармация. – 2015. – №2. – С. 7-9.*
3. *Фурсов Б.Б. // Психические расстройства в общей медицине. – 2009. – №2. – С. 63-65.*
4. *Baiurka S., Karpushina S. // J. Chem. Pharm. Res. – 2013. – Vol. 5 (12). – P. 1110-1120.*
5. *Castaing N., Titier K., Receveur-Daurel M. et al. // J. Anal. Toxicol. – 2007. – Vol. 31 (6). – P. 334-341.*

6. *Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material: 4-th ed. / A.C.Moffat, M.D.Osselton, B.Widdop et al. – London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2011. – 2736 p.*
7. *Dallet P., Labat L., Richard M. et al. // J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol. – 2002. – Vol. 25 (1). – P. 101-111.*
8. *Fanton L., Bévalot F., Grait H. et al. // J. Forensic Leg. Med. – 2008. – Vol. 15 (6). – P. 388-390.*
9. *Rop P.P., Sournac M.H., Burle J. et al. // J. Anal. Toxicol. – 2002. – Vol. 26 (2). – P. 123-126.*
10. *Flanagan R.J. // Hum. Psychopharmacol. – 2008. – Vol. 23 (Suppl. 1). – P. 43-51.*
11. *SOFT / AAFS Forensic Laboratory Guidelines. – 2006. – 1-24 p.*
12. *Titier K., Castaing N., Scotto-Gomez E. et al. // Ther. Drug Monit. – 2003. – Vol. 25 (5). – P. 581-587.*

АНАЛІТИЧНА ДІАГНОСТИКА ОТРУЄНЬ МІЛНАЦИПРАНОМ

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.П.Мороз

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: хіміко-токсикологічний аналіз; мілнаципран; ізолювання з біологічного матеріалу; ТШХ-скринінг; високоефективна рідинна хроматографія

Розроблено методику ізолювання мілнаципрану хлороформом із зневодненого біологічного матеріалу з наступною екстракційною очисткою за допомогою системи розчинників н-гексан – ацетонітрил, яка дозволила виділити 47±5% антидепресанта. Розроблено методику ТШХ-скринінгу ряду антидепресантів з використанням чотирьох рухомих фаз з низькою кореляцією та послідовною схемою візуалізації за допомогою набору хромогенних реактивів, яка дозволяла розділити мілнаципран, венлафаксин, амітриптилін, флуоксетин та сертралін. Як диференціюючі реагенти нами запропоновано використання реактиву Лібермана та реактиву Манделіна у модифікації, яка полягала у послідовній обробці проби реактивом Манделіна та парою формальдегіду. Розроблені методики ідентифікації та кількісного визначення мілнаципрану в біологічному матеріалі після ТШХ-очистки методом ВЕРХ з мультихвильовим УФ-спектрофотометричним детектуванням. Калібрувальний графік залежності площі піку від концентрації описувався рівнянням: $Y=5,14\cdot10^{-5}X$; діапазон лінійності – 24,2-500 мкг/мл; LOD та LOQ становили, відповідно, 8,0 та 24,2 мкг/мл (при 262 нм). Отримані результати можуть бути використані в судовій токсикології для аналітичної діагностики отруєнь мілнаципраном.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ МИЛНАЦИПРАНОМ

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.П.Мороз

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: химико-токсикологический анализ; милнаципран; изолирование из биологического материала; ТСХ-скрининг; высокоэффективная жидкостная хроматография

Разработана методика изолирования милнаципрана хлороформом из обезвоженного биологического материала с последующей экстракционной очисткой с помощью системы растворителей н-гексан-ацетонитрил, которая позволила выделить 47±5% антидепрессанта. Разработана методика ТСХ-скрининга ряда антидепрессантов с использованием четырех низкокоррелирующих подвижных фаз и последовательной схемы визуализации с помощью набора хромогенных реактивов, которая позволила разделить милнаципран, венлафаксин, амитриптилин, флуоксетин и сертралин. В качестве дифференцирующих реагентов нами предложено использование реактива Либермана и реактива Манделина в модификации, которая заключалась в последовательной обработке пробы реактивом Манделина и парами формальдегида. Разработаны методики идентификации и количественного определения милнаципрана в биологическом материале после ТСХ-очистки методом ВЭЖХ с мультиволновым УФ-спектрофотометрическим детектированием. Калибровочный график зависимости площади пика от концентрации описывался уравнением $Y=5,14\cdot10^{-5}X$; диапазон линейности – 24,2-500 мкг/мл; LOD и LOQ составляли, соответственно, 8,0 и 24,2 мкг/мл (при 262 нм). Полученные результаты могут быть использованы в судебной токсикологии для аналитической диагностики отравлений милнаципраном.

Address for correspondence:
4, Valentynivska str., Kharkiv, 61168, Ukraine.
Tel. (572) 67-91-92. E-mail: svitkrp@gmail.com.
National University of Pharmacy

Received in 04.03.2016

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ "КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ"

1. До розгляду приймаються статті, які не були опубліковані раніше та ті, які не знаходяться на розгляді до публікації в інших видавництвах.

2. Відповідальність за достовірність та оригінальність матеріалів несуть автори.

3. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 6 сторінок), присвячені проблемам клінічної фармації. Перевага в опублікуванні надається статтям з клінічної фармакології, фармацевтичної опіки, фармакоекономіки, лабораторної діагностики та біофармацевтичних досліджень. Сторінки журналу надаються також матеріалам з клінічної токсикології, експериментальної фармакології, побічної дії ліків та фармакотерапії.

4. Текст статті друкується кеглем №14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху та знизу – по 2 см) і починається з таких даних: назви статті, ініціалів та прізвищ всіх авторів, назви організацій, у яких виконана робота, переліку ключових слів (понять) у кількості 4-6.

5. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті:

5.1. Вступ. Містить короткий огляд раніше надрукованих робіт у досліджуваній галузі, зазначається актуальність тематики.

5.2. Мета роботи.

5.3. Матеріали та методи (Пацієнти та методи).

5.4. Результати та їх обговорення. Містять результати досліджень, зроблених автором.

5.5. Висновки.

5.6. Перелік використаної літератури.

6. Стаття супроводжується трьома рефератами українською, російською та англійською мовами у вигляді розширеної анотації обсягом 200-220 слів. Реферати повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів, назву установ(-и). Резюме повинно бути структуроване згідно з загальним планом побудови статті з виділенням відповідних розділів.

Оскільки реферати виконують функцію незалежного від статті джерела інформації, вони мають бути інформативними (не містити лише загальні фрази), змістовними, структурованими (повторювати логіку опису результатів у статті), лаконічними і чіткими з переконливими формулюваннями. Реферат англійською мовою має бути оригінальним (не бути калькою україно- або російськомовного варіанту).

7. Автори одночасно надають до редакції англомовний текст статті для розміщення на сайті НФаУ (відповідальність за якість викладення матеріалів англійською мовою несуть автори).

8. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw 13; діаграми та рисунки – у форматі Excel або Corel Draw 13; рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300-600dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см.

9. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

10. Рисунки та підписи до них виконуються окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності – верх і низ.

11. Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

12. Список літератури подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання» (он-лайн оформлення списку літератури: http://vak.in.ua/do.php). Другий – повністю повторює перший, але латиницею (он-лайн транслітерація – http://www.nbuv.gov.ua/sites/default/files/all_files/201310_artilces_field_dopmat_files/recomend_rus.pdf).

12.1. Перелік літератури повинен містити публікації за останні 10 років. Більш ранні публікації допускаються лише в особливих випадках.

12.2. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, а в оглядах – до 50.

12.3. До переліку літератури не включаються роботи, які ще не були надруковані.

12.4. Перелік літератури друкується на окремому аркуші.

12.5. У рукопису відсилки на літературу даються у квадратних дужках згідно зі списком літератури.

12.6. Нумерація джерел у переліку літератури здійснюється згідно з порядком посилань на неї у тексті статті.

12.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються в хронологічному порядку стосовно дати їх публікацій.

12.8. На кожну роботу у переліку літератури повинна бути зроблена відсилка в тексті рукопису.

13. Усі матеріали подаються до редакції на електронному (у форматі MS Word) та паперовому носії (два екземпляри) і супроводжуються експертним висновком, який дозволяє відкриту публікацію. Другий екземпляр статті обов'язково підписується всіма авторами.

14. Автори статей, поданих до редакції для публікації в журналі, своїми особистими підписами на примірниках рукописів статей засвідчують:

- згоду на ведення редакцією обліку необхідних для обробки статей особистих даних авторів (ПІБ, учене звання, учений ступінь, посада та місце роботи, адреса для листування, робочий телефон, електронна пошта) з метою забезпечення відносин у сфері права інтелектуальної власності, в тому числі авторського права;
- дозвіл на публікацію особистих даних авторів (ПІБ, учене звання, учений ступінь, місце роботи, робочий телефон, електронна пошта) в журналі разом зі статтею;
- згоду на оприлюднення повної електронної версії статті (або рефератів статті) на сайтах Національного фармацевтичного університету, Національної бібліотеки України ім. В.І.Вернадського та інших порталах наукової періодики з обов'язковим зазначенням та збереженням особистих немайнових авторських прав.

15. Стаття супроводжується направленням від організації, в якій виконана робота, на ім'я головного редактора.

16. До статті на окремому аркуші додаються (українською та англійською мовами) відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування, номери телефонів і факсів, E-mail.

17. Автори повинні зареєструватися на сайті журналу (http://cphj.nuph.edu.ua) та здійснити подання статті також через сайт.

18. Автори повинні укласти «Авторський договір про передачу невиключних майнових прав на наукову статтю» та надати в оригінальному варіанті з підписами всіх авторів (http://cphj.nuph.edu.ua/manager/files/Dogovor_KF-uk.pdf).

19. Автори повинні бути зареєстрованими в єдиному міжнародному реєстрі вчених ORCID (https://orcid.org/register).

20. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.

21. При отриманні статті, яка оформлена з порушенням цих правил, редакція залишає за собою право статтю не реєструвати, не рецензувати та не повертати авторам, про що їх сповіщає.

22. Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання зауважень.

23. Відмова від публікації може не супроводжуватись поясненням причини і не може вважатись негативним висновком щодо наукової або практичної цінності роботи.

24. Першочерговість при опублікуванні надається англомовним статтям.

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

THE BASIC APPROACHES TO PHARMACOTHERAPY OF HELMINTHIASES AND PROSPECTS OF PHYTOMEDICINES DEVELOPMENT FOR THEIR TREATMENT / K.V.Tolochko, L.I.Vishnevska 4
Основні підходи до фармакотерапії гельмінтозів та перспективи розробки фітопрепаратів для їх лікування / К.В.Толочко, Л.І.Вишневська
Основные подходы к фармакотерапии гельминтозов и перспективы разработки фитопрепаратов для их лечения / Е.В.Толочко, Л.И.Вишневская

ВІДМІННОСТІ АНТИТРОМБОЦИТАРНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ / І.А.Зупанець, О.Є.Запровальна, Є.Ф.Грінцов, І.А.Отрішко 11
Differences of the antiplatelet treatment with acetylsalicylic acid / I.A.Zupanets, O.Ye.Zaprovalna, Ie.F.Grintsov, I.A.Otrishko
Отличия антитромбоцитарного лечения с применением ацетилсалициловой кислоты / И.А.Зупанец, О.Е.Запровальная, Е.Ф.Гринцов, И.А.Отришко

КАРБОКСИТЕРАПІЯ – ІННОВАЦІЙНИЙ МЕТОД У КОСМЕТОЛОГІЇ / А.В.Кононенко, С.М.Дроговоз, Н.В.Грищенко, Л.Б.Іванцик, Н.Я.Асадуллаєва, А.Л.Штробля 17
Carboxytherapy as an innovative method in cosmetology / A.V.Kononenko, S.M.Drogovoz, N.V.Grishchenko, L.B.Ivantsyk, N.Ya.Asadullaeva, A.L.Stroblya
Карбокситерапия – инновационный метод в косметологии / А.В.Кононенко, С.М.Дроговоз, Н.В.Грищенко, Л.Б.Иванцык, Н.Я.Асадуллаева, А.Л.Штробля

РЕЗУЛЬТАТИ ЧАСТОТНОГО АНАЛІЗУ ПРИЗНАЧЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ХВОРИМ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЯК КРИТЕРІЙ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ / О.Я.Міщенко, Л.В.Яковлєва, В.Ф.Осташко 24
The results of frequency analysis of drug prescriptions for patients with ischemic heart disease as a quality criterion for pharmacotherapy / O.Ya.Mishchenko, L.V.Iakovlieva, V.F.Ostashko
Результаты частотного анализа назначений лекарственных средств больным ишемической болезнью сердца как критерий оценки качества фармакотерапии / О.Я.Мищенко, Л.В.Яковлева, В.Ф.Осташко

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

THE STUDY OF THE SPECIFIC PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF DERMABIN ON THE MODEL OF THE EXPERIMENTAL CONTACT DERMATITIS IN RATS / V.L.Karbovskyy, I.A.Shevchuk, O.V.Kurkina, T.Ye.Makovska 30
Дослідження специфічної фармакологічної активності препарату «Дермабін» на моделі експериментального контактного дерматиту у щурів / В.Л.Карбовський, І.А.Шевчук, О.В.Куркіна, Т.Є.Маковська
Исследование специфической фармакологической активности препарата «Дермабин» на модели экспериментального контактного дерматита у крыс / В.Л.Карбовский, И.А.Шевчук, О.В.Куркина, Т.Е.Маковская

THE EFFECT OF THE GERMANIUM COMPLEX WITH NICOTINIC ACID ON OXIDATIVE MODIFICATION OF CARDIAC AND HEPATIC PROTEINS IN THE EXPERIMENTAL CHRONIC INTOXICATION WITH DOXORUBICIN IN RATS / V.P.Narokha 35
Вплив комплексу германію з нікотиновою кислотою на окисну модифікацію білків серця та печінки щурів при хронічній інтоксикації доксорубіцином / В.П.Нароха
Влияние комплекса германия с никотиновой кислотой на окислительную модификацию белков сердца и печени крыс при хронической интоксикации доксорубицином / В.П.Нароха

THE RENAL EFFECTS OF THE GOUTWEED (*AEGOPODIUM PODAGRARIA L.*) TINCTURE AND METFORMIN IN DEXAMETHASONE-TREATED RATS / O.V.Tovchiga, S.Yu.Shtrygol', A.V.Taran, T.K.Yudkevich 39
Ренальні ефекти настойки яглиці звичайної (Aegopodium podagraria L.) та метформіну в щурів із порушеннями метаболізму, спричиненими дексаметазоном / О.В.Товчига, С.Ю.Штриголь, А.В.Таран, Т.К.Юдкевич
Ренальные эффекты настойки сныти обыкновенной (Aegopodium podagraria L.) и метформина у крыс с нарушениями метаболизма, вызванными дексаметазоном / О.В.Товчига, С.Ю.Штыголь, А.В.Таран, Т.К.Юдкевич

ДОЗОЗАЛЕЖНІСТЬ ЕФЕКТІВ ПЕРСПЕКТИВНОГО АНТИДЕПРЕСАНТА З НООТРОПНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ 2-МЕТИЛ-3-(ФЕНІЛАМІНОМЕТИЛ)-1*H*-ХІНОЛІН-4-ОНУ / І.М.Подольський, С.Ю.Штриголь 46
The dose-dependency of the effects of 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1*H*-quinolin-4-one – a promising antidepressant with nootropic properties / I.M.Podolsky, S.Yu.Shtrygol'
Дозозависимость эффектов перспективного антидепрессанта с ноотропными свойствами 2-метил-3-(фениламинометил)-1*H*-хинолин-4-она / И.Н.Подольский, С.Ю.Штрыголь

НООТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ ТЕТРАПЕПТИДУ ACETYL-(D-LYS)-LYS-ARG-ARG-AMIDE (КК-1) НА МОДЕЛІ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА У ЩУРІВ, ЗУМОВЛЕНОЇ ХРОНІЧНИМ ВВЕДЕННЯМ СКОПОЛАМІНУ / Р.Д.Дейко, С.Ю.Штриголь, Т.В.Горбач, О.О.Колобов, А.С.Симбірцев 52
The nootropic properties of the tetrapeptide acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (КК-1) on the model of scopolamine-induced Alzheimer's disease in rats / R.D.Deiko, S.Yu.Shtrygol', T.V.Gorbach, O.O.Kolobov, A.S.Simbirtsev
Ноотропные свойства тетрапептида acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (КК-1) на модели болезни Альцгеймера у крыс, обусловленной хроническим введением скополамина / Р.Д.Дейко, С.Ю.Штрыголь, Т.В.Горбач, А.А.Колобов, А.С.Симбирцев

ANALYTICAL DIAGNOSING OF MILNACIPRAN POISONINGS / S.V.Baiurka, S.A.Karpushyna, V.P.Moroz 62
Аналітична діагностика отруєнь мілнаципраном / С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.П.Мороз
Аналитическая диагностика отравлений милнаципраном / С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.П.Мороз

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ "КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ" 66

Редактори О.Ю.Гурко
А.Л. Краснікова
Комп'ютерна верстка О.М.Білинська

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу "Клінічна фармація". Тел./факс (57) 706-30-63. E-mail: clinpharm-journal@nuph.edu.ua, press@nuph.edu.ua. Сайт журналу: http://cphj.nuph.edu.ua.

Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 40701; для підприємств — 40702

Свідоцтво про державну реєстрацію серія КВ №13192-2076ПР від 14.09.2007 р.

Підписано до друку 20.12.2016 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умовн. друк. арк. 7,91. Обліков.-вид. арк. 9,15
Тираж 100 прим.