

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

Рік заснування – 1997

Назустріч VIII Національному
з'їзду фармацевтів України

КЛІНІЧНА
ФАРМАЦІЯ



CLINICAL
PHARMACY



КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦІЯ

2016 – том 20, № 3

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.Я.Бабак, О.М.Біловол, Г.М.Войтенко, Ю.В.Вороненко, Н.О.Горчакова, О.І.Гризодуб, Л.О.Громов, І.Б.Демченко, Н.В.Дєдх, 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, М.Hartmann (Germany), М.І.Яблучанський, О.О.Яковлєва

У черговому номері журналу представлені оригінальні статті з клініко-економічного обґрунтування лікування герпетичної інфекції, актуальних аспектів лікувально-профілактичного застосування фітозасобів при атеросклерозі. Обговорені особливості історії створення, функціонування регуляторної бази системи етичної експертизи біомедичних досліджень у Литовській Республіці та запропоновано ряд підходів для громадської дискусії та впровадження в практику української системи етичної експертизи біомедичних досліджень. Наведені матеріали з доклінічного вивчення нових лікарських засобів – препарату «Капікор», комбінованого крем-гелю «Хондролайф», фармацевтичних композицій «Прополіс-Дерма», експериментальної композиції на основі комбінації доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду, водного екстракту ламінарії. Висвітлені хронофармакологічні дослідження щодо питання циркадіанної динаміки вуглеводного обміну та активності маркерів цитолізу у щурів. порушені питання регулювання метадоксином елімінації етанолу та його метаболітів з організму щурів.

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

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 11 від 30.08.2016 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 у реферативну базу даних Національної бібліотеки України ім. В.І.Вернадського, Українського реферативного журналу «Джерело», Chemical Abstracts Service (USA), ВИНІТИ РАН та включений до наукометричної бази eLIBRARY.RU.



Назустріч VIII Національному з'їзду фармацевтів України

Шановні колеги!

13-16 вересня 2016 р. згідно з посвідченням УкрІНТЕІ № 113 від 21.04.2015 р. у м. Харкові на базі Національного фармацевтичного університету відбудеться **VIII Національний з'їзд фармацевтів України.**

Широкомасштабний фаховий захід у вітчизняній галузі охорони здоров'я збирає близько **800 учасників із 24 регіонів України та 22 держав світу.**

На з'їзді будуть презентовані досягнення національної фармацевтичної індустрії, досвід інтеграції до європейського простору, розглянуті нагальні потреби галузі. Делегати підб'ють підсумки, обговорять та затвердять концепцію розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2016-2021 рр. Упродовж трьох днів роботи з'їзду делегати та учасники матимуть можливість спілкуватися з колегами, обмінюватися практичним досвідом, обговорювати сучасні аспекти розробки та промислового виробництва фармацевтичних препаратів, зокрема біотехнології та нанотехнології у фармації, сучасні підходи до створення нових лікарських засобів, пакування та маркування лікарських препаратів, питання клінічної фармації, стан соціальної фармації, перспективи фармацевтичної освіти в Україні, зокрема участі роботодавців у підготовці кадрів для фармації тощо.

У рамках науково-практичної конференції «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи», яка пройде 15-16 вересня 2016 року, будуть проведені 10 наукових симпозіумів, 6 лекцій майстер-класу, 3 дискусії за круглим столом, 9 воркшопів, 3 сателітних симпозіуми, 1 семінар-тренінг.

Під час роботи з'їзду відбудеться презентація низки ексклюзивних видань, серед яких 3-є видання Фармацевтичної енциклопедії, Rx-index – Довідник еквівалентності лікарських засобів, 3-є видання Державної фармакопеї.

Під час проведення VIII Національного з'їзду фармацевтів України відбудеться святкування професійного свята – **Дня фармацевтичного працівника України** та нагородження кращих представників фармації.

Оргкомітет VIII Національного з'їзду фармацевтів України

тел.: +38 (057) 706-22-69

тел./факс: +38 (057) 706-30-98

E-mail: pharm_congress@nuph.edu.ua

Організатори VIII Національного з'їзду фармацевтів України

- Міністерство охорони здоров'я України
- Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками
- Міністерство освіти і науки України
- Національна академія наук України
- Національна академія медичних наук України
- Харківська обласна державна адміністрація
- Харківська обласна рада
- Харківська міська рада
- Громадська організація «Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників»
- ТОВ «Українська рейтингова агенція»
- Національний фармацевтичний університет

Спонсори VIII Національного з'їзду фармацевтів України

- | | |
|---|---|
| • ПАТ «Фармак» – генеральний спонсор | • ТОВ «Санофі Авентіс Україна» |
| • ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» | • ПАТ «Лекхім» |
| • ТОВ «Фіто-Лек» | • ТОВ «Такеда Україна» |
| • ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» | • ТОВ «Біонорика» |
| • ТОВ «Фарма Старт» | • ОКП «Фармація» |
| • ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА» | • ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалз Україна» |
| • Корпорація «Артеріум» | • Ananta Medicare Ltd |
| • ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» | • ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» |
| • ТДВ «ІнтерХім» | • ТОВ «Кусум Фарм» |
| • ТОВ «Реккіт Бенкізер Україна» | • ТДВ «Рівнефармація» |
| • ТОВ «Юрія-Фарм» | • ТОВ «НВП «ГЕМО-ПРОЕКТ» |
| • ПАТ «Стома» | • ТОВ «НВФК «Ейм» |
| • ТОВ «Прана-Фарм» | • «STADA Україна» |
| • ТОВ «ТОМАШ» | • ТОВ «Бізнес-кредит» |
| • Компанія «Dr. Reddy's Laboratories Ltd» Представництво – «Dr. Reddy's Laboratories Ltd» | • Фармацевтична асоціація «Lege Artis» |

Інформаційні спонсори VIII Національного з'їзду фармацевтів України

- | | |
|--|---|
| • Щотижневик «Аптека» – головний інформаційний спонсор | • Журнал «Вісник фармації» |
| • ТОВ «Моріон» | • Журнал «Клінічна фармація» |
| • Компанія «Проксіма Ресерч» | • Журнал «Соціальна фармація в охороні здоров'я» |
| • Журнал «Современная фармація» | • «Український біофармацевтичний журнал» |
| • Журнал «Фармацевт Практик» | • Журнал «Управління, економіка та забезпечення якості в фармації» |
| • Журнал «Pharma Magazine» | • Журнал «ScienceRise» |
| • «Видавничий дім «Заславський» газета «Новости медицины и фармации» | • Журнал «Фармаком» |
| • Журнал «Фармацевтическая отрасль» | • Журнал «Фармацевтичний часопис» |
| • Журнал «Les Nouvelles Esthetiques Украина» | • Фармацевтичний портал Depharm – офіційний інтернет-партнер |
| • Журнал «Фармакологія та лікарська токсикологія» | • ТРК «Оріон» – спеціальний медіа-партнер |
| • «Журнал органічної та фармацевтичної хімії» | |

Технічні партнери VIII Національного з'їзду фармацевтів України

- РА «Пропаганда»
- ПрАТ «ІДС АКВА СЕРВІС»
- «Gorbenko catering»
- Premier Palace Hotel Kharkiv

Клінічна фармакологія та фармакотерапія



UDC 615.281.8

PROTEFLAZID®: CLINICAL AND ECONOMIC SUBSTANTIATION FOR USE IN THERAPY OF HERPES INFECTION

I.A.Zupanets, T.S.Sakharova

National University of Pharmacy

Key words: herpes infections; antiviral drugs; acyclic nucleosides; Proteflazid®; clinical efficiency; cost of treatment

Epidemiological data indicate the widespread dissemination and constant dynamics of the incidence rate of herpesvirus infections due to a variety of forms and transmission paths of the virus, highly contagious and life-long persistence of the herpes virus in the body of the infected persons and the lack of effectiveness of existing treatments. Acyclic guanosine derivatives are the main group of antiviral drugs traditionally used for the causal treatment of herpes infections. They have a number of disadvantages, in particular formation of the virus resistance in a long-term use, the need to involve immunotherapy, as well as the high cost of treatment. The accumulated clinical experience with the original Ukrainian drug Proteflazid® (drops) in treating viral infections, including HHV- infections, shows its high clinical efficacy and safety. A relative estimation of the course treatment costs of herpes-induced infections using antiviral drugs has demonstrated the economic expediency of Proteflazid® with the purpose of treatment and maintenance therapy. Proteflazid® takes the medium sized niche among other antiherpetic drugs. In addition, due to the multi-vector nature of its pharmacodynamic effects (direct antiviral, immunomodulating, interferon-stimulating, antioxidant, apoptosis-modulating, etc.) Proteflazid® allows to exclude antioxidants, immunomodulators from the antiherpetic therapy scheme, or to adjust their use, and it can significantly reduce the cost per a course of treatment.

Among the viral diseases herpesvirus infections are the most commonly encountered due to the widespread dissemination of viruses, a variety of transmission paths of the virus, highly contagious and life-long persistence of the herpes virus in the body of the infected persons and the lack of effectiveness of existing treatments [19, 34]. The incidence of herpes infection is difficult to quantify, partly because of unrecognized or asymptomatic course of the disease. Nevertheless, the incidence of herpes infections in the North American and European populations is between 5 and 24 per 100 people per year [30]. Herpes viruses (HHV) are widespread in the industrialized countries. According to the epidemiological studies conducted in Europe, the USA and Canada, 95% of immunocompetent persons aged 50 years and older are seropositive for varicella zoster virus, and therefore, at risk of developing herpes zoster disease [27]. It has been also shown that the average age of adults infected with her-

pes zoster is 59.4 years, and 68% of cases occur in people aged 50 years and older. The incidence in women was significantly higher than that in men [33, 34]. Up to 45% of the population between the ages of 6 months to 79 years is seropositive for cytomegalovirus infections [21].

Getting into the human body the herpes virus stays in it for life, staying in a latent or persistent state and undergoing reactivation in favourable conditions. In this way a chronic, latent, recurrent or progressive infection and its complications is formed; it may cause temporary disability, the development of cancer and other complications, as well as disability or death [4]. The herpes infection disease leads to significant economic losses associated with both the incapacity of the patient, and difficulties and the duration of treatment of the disease [11]. This is due, first of all, to the complexity of the strategy of parasitism and opportunistic properties of these pathogens, multiple organ lesions, the presence of numerous com-

plications and multi-vector nature of some lesions [4]. It is known that the main differences of the replicative cycle of the herpes family viruses are associated with the more complex structure of the genome compared to other DNA-containing viruses. Thus, these viral agent genes, which encode the protein structure, make up only 15% of the DNA since most of the genome is occupied by genes, which are responsible for the synthesis of enzymes and regulatory proteins. This makes it possible to show the herpes viruses parasitizing action, including the possibility of latent, persistent and reactivated state in the infected organism [4].

Due to the complexity of herpes treatment the cost of antiherpetic therapy, which is determined by the cost of drugs and duration of their use for the treatment of the disease and its complications and/or prophylactic use, is of significant importance. For example, the cost of Herpes Zoster (Varicella zoster – VZV, HHV III) therapy in France is 4206 € and more per a relapse; direct costs associated with the treatment of postherpetic neu-

Table 1

Drugs used for treatment of herpes infections

Parameter		Proteflazid	Acyclovir	Valacyclovir	Ganciclovir	Famciclovir
Bioavailability		High, more than 80%	Low, 8-10%	Moderate, 50-60%	Low, up to 10%	High, up to 77%
T _{1/2} , h		5-9	2-3	≥3	3-4	2-2.8
Pharmacodynamic effects		Antiviral, immunostimulating, antioxidant, apoptosis-modulating	Antiviral	Antiviral	Antiviral	Antiviral
Indications for diseases caused by viruses:	HSV I	+	+	+	-	-
	HSV II;	+	+	+	-	+
	HHV III – VZV	+	+	+	-	+
	HHV IV – EBV	+	-	-	-	-
	HHV V – CMV	+	-	+	+	-
	HHV VI	-	-	-	-	-
	HHV VII	-	-	-	-	-
The presence of resistance		-	+	+	+	+
Children		Since birth	Over 2 years	Over 12 years	Over 12 years	Over 12 years
Pregnancy / lactation		Permitted	Undesirable / prohibited	Undesirable	Prohibited	Undesirable
Dosage form		Drops	Tablets	Tablets	Tablets	Tablets

ralgia in Sweden are up to € 939, or more than 19 million € per 100 000 population [17, 29].

Over the past decade a significant number of antiherpetic drugs, which are different in origin (natural, synthetic), the structure and properties, has been introduced in clinical practice [23]. Herbal drugs have been also applied in the treatment of herpes infections. Among them Proteflazid® – the Ukrainian original drug with the antiviral effect due to flavonoid glycosides containing in wild grasses of *Deschampsia caespitosa* L. and *Calamagrostis epigeios* L. should be mentioned [1, 5, 28]. Thanks to the direct antiviral action, as well as the ability of biologically active substances of Proteflazid to activate the humoral and cellular immunity and induce the synthesis of endogenous interferon, the drug has shown a high clinical efficacy in the treatment of viral infections, including those caused by HHV.

Table 1 shows the main drugs traditionally used to treat herpes

infections. According to the modern requirements the ideal antiviral agent should have a wide spectrum of the antiherpetic action (the activity against herpes viruses I and II types, Varicella zoster (VZV – HHV III), Epstein-Barr (EBV – HHV IV), cytomegalovirus (CMV – HHV V) and etc.), low toxicity, the absence of adverse effects on the immune system, a good ability to penetrate a cell, act on a virus with a high selectivity, have the minimal general cytotoxicity, do not induce resistance and do not cumulate in the organism. The pharmacokinetic characteristics of antiherpetic drugs such as the rapid achievement of the infected cells, the prolonged presence of the drug in the active form, as well as ease of the dosing regimen (1-2 times daily), are also important. Specific requirements are imposed to safety – an antiherpetic drug must be safe in short-term use (especially in the elderly, pregnant women and children, including newborns), and in a long-term suppressive therapy.

As a rule, all antiviral drugs have low toxicity – their LD₅₀ value ranges from 2.000 mg/kg to 20.000 mg/kg after a single intragastric introduction in animals [24]. However, a lot of them have a wide spectrum of undesirable side reactions, in particular, ganciclovir possesses significant toxic effects, and the expressed hematotoxicity (thrombocytopenia, neutropenia, etc.) is inherent to it. It should be also noted that because of the high toxicity and mutagenic activity of antiviral drugs the effective methods of contraception should be used by patients of the reproductive age during the treatment and up to 90 days after the end of therapy [26]. To some extent it narrows the niche of the drug use (severe cases of cytomegalovirus infection (CMV), infections in transplantation, patients with HIV/AIDS, etc.) [15, 25]. Inadequate study or any potential negative effect significantly restrict the use of most antiherpetic drugs in children and women during pregnancy and lactation when the

practical therapist faces the problem of assessing the “risk-benefit” for the patient. In pediatrics, especially in young children, the assortment of antiherpetic drugs is markedly narrow and often limited to acyclovir (over 2 years), inosine pranobex (over one year), as well as Proteflazid[®], which can be used from the first days of the child’s life [28]. It should be noted that only Proteflazid[®] has no direct contraindications for use during pregnancy and lactation [5].

As noted above, when choosing a medication the pharmacokinetic properties of drugs are important as they determine the rate and completeness of delivering an active agent to the target. As a rule, acyclic guanosine analogues, among which is the “golden standard” of antiherpetic drugs – acyclovir, reveal a low bioavailability [22]. Actually most antiherpetic drugs widely used in the clinical practice are acyclovir modifications obtained in order to increase its bioavailability while preserving the activity that is at least not inferior to that of acyclovir [7]. Another important pharmacokinetic characteristic, which determines the efficacy and frequency of prescribing an antiherpetic drug is its elimination half-life [31]. In this aspect, proteflazid exceeds acyclovir and other antiherpetic drugs since its T_{1/2} of about 12 hours determines its therapeutic frequency – twice a day. Antiherpetic drugs used at the pharmaceutical market of Ukraine, except penciclovir, which found the optimal use in external applications, and foscarnet commonly used in resistance of strains to other drugs in the form of injection, are arranged in the following order by the level of bioavailability: proteflazid ≥ famciclovir > valacyclovir > ganciclovir > acyclovir (Table 1).

Another important requirement for antiherpetic drugs is the range of the antiviral action [18]. It is well known that modern antiviral drugs should have a high specificity to

the causative agents of herpes infections – herpes simplex virus I and II (HSV I and HSV II), CMV, EBV, human herpes virus type VI A (HHV VI A) and VI B (HHV VI B), etc. Generally, most antiherpetic agents have the activity against different strains of herpes viruses differing on sensitivity to them, and it determines the choice of a drug for the treatment of the disease. It is known that ganciclovir unlike acyclovir, famciclovir, proteflazid and other drugs is more effective against cytomegalovirus infection rather than for the treatment of herpes simplex virus [9, 20, 26]. It has been shown that most EBV-infection symptoms are not associated with the direct cytopathic effect of the virus in the infected tissues, but with the indirect immunopathological response to EBV-infected B-lymphocytes circulating in the blood and being in the cells of the affected organs. That is why the nucleoside analogues (acyclovir, ganciclovir, etc.) and polymerase inhibitors (foscarnet) inhibiting the replication of EBV and reducing the content of the virus in saliva (but not sanitizing it entirely) do not have a clinical effect on severity and duration of symptoms of the EBV-infection, particularly in infectious mononucleosis. In this context, a significant advantage of proteflazid over other antiherpetic drugs is the fact that it has the immunomodulating effect that potentiates the clinical efficacy [5, 28]. The attention should be paid to a serious drawback, which all acyclic nucleosides without exception have: by their mechanism of action they inhibit only actively reproducing (replicating) herpesviruses. Consequently, even the most efficient course of a single use of a chemotherapeutic agent in no way does not prevent a possible recurrence of the same herpes virus infection, or, moreover, a new herpesvirus infection by the related strain or a new type of herpesvirus. This is probably the most serious limitations of the

existing chemotherapy of herpesvirus infections [2]. It should be also noted a significant resistance to acyclovir and other acyclic nucleosides in patients (up to 10%), but concerning proteflazid such data are not available [7]. Thus, in the practice of choosing the optimal antiherpetic drug and taking into account all of the above, the range of products considerably narrows and largely determined by the price of the drug, more specifically by the cost of the course of treatment giving the best result.

The therapy of herpes diseases, depending on their complexity, is long, and usually it is not limited to one drug. Duration of the therapy of herpetic infection is determined approximately and depends on many factors (severity of the disease, the immune system, the properties of the antiherpetic drug, etc.). The clinical experience shows that treatment of herpes infections (in particular, HHV III-V types) is divided into a number of stages [8, 10]. The first stage is the treatment in the acute phase of the disease (or relapse). The antiviral drugs often prescribed topically and orally (parenterally) at the same time are used for the treatment, the course of treatment usually lasts for 5-10 days. The second phase is the treatment in remission. After decline of the main clinical manifestations in order to stimulate completeness of the immune response immunomodulators or herbal adaptogens are used. Drugs of interferon or inducers of their products are also used; symptomatic, health-promoting, physiotherapeutic treatment, and sanitation of sites of infection are performed; the therapy of chronic inflammatory diseases continues. The phase duration is 30-60 days, depending on the clinical and laboratory parameters of the disease activity [2, 4, 32]. Specific antiviral drugs are the main products at the first stage, and are also used at the second stage

Table 2

The cost of treatment of herpes virus infections

Drug, dose	The average retail price per a pack	Nosology	A course of treatment	Cost of a course
Proteflazid®, 30 ml	~11\$ / 274 UAH	herpes zoster	7 drops twice a day for 3 days; 12-15 drops twice a day for the following 2-4 weeks; <i>Maintenance therapy</i> : 10 drops a day for 2-4 months without interruption	33\$ / 830 UAH
		CMV		
		Infectious mononucleosis		
Acyclovir, 200 mg, No. 20	from 0,9\$ (22 UAH) to 5,6\$ (140 UAH)	herpes zoster	800 mg 5 times a day for 7 days; <i>Combination Therapy</i> : additionally, interferon alfa-2b 1 million IU intramuscularly + 2 million IU subcutaneously into several points around the area, up to 7 days	from 7\$ (175 UAH) to 40\$ (1000 UAH) additionally from 138 \$ (~3470 UAH)
Valacyclovir, 500 mg No. 10	from 5,2\$ (131 UAH) to 9\$ (230 UAH)	herpes zoster	1000 mg for 7 days; <i>Combination Therapy</i> : additionally, immunostimulant (e.g. polyoxidonium 6 mg / day) for 5 days; antioxidants (vitamin B and C groups) intramuscularly five times at intervals every other day	50\$ (~1250 UAH) additionally to 40 \$ (~1000 UAH)
		CMV	2000 mg four times a day for 90 days	520\$ (~13000 UAH)
Ganciclovir, 450 mg, No. 60	from 400\$ (10 000 UAH) to 650\$ (16 500 UAH)	CMV	900 mg (2 tablets a day) for 21 days	from 400\$ (10 000 UAH) to 650\$ (16 500 UAH)
Famciclovir 500 mg, No. 14	107\$ (~2700 UAH)	herpes zoster	1500 mg (3 tablets a day) for 7 days	160\$ (~4050 UAH)

of the therapy. Taking into account duration and complexity of herpes treatment the cost of treatment, as well as prophylactic use of antiherpetic drugs, are the main factors. The cost of drugs for treating herpes varies from tens to thousands of US \$ (foscarnet). Considering the low purchasing power of the Ukrainian population the basic price segment of drugs for treating herpes simplex based on the cost of the pack is about \$ 60. Today the range of products for the treatment of infections caused by herpes viruses is limited by the list given in Table 2.

Acyclovir takes one of the central places in the treatment of herpetic infections; it is presented at the Ukrainian market by a significant number of manufacturers (company "Stada Arzneimittel AG", Germany; JSC "Lekhim-Kharkiv", corporation "Arterium", Ukraine, etc.). The average retail price of acyclovir drugs in Ukraine (as for

March 2016) ranged from 0.9-1.1 \$ (22-28 UAH) per a pack of domestic producers (Acyclovir, 200 mg, No. 20 produced by PrJSC "Pharmaceutical Firm "Darnitsa", Ukraine) to 5.6 \$ (140 UAH) of foreign manufacturers (Acyclovir, 200 mg, No. 25 produced by "Stada Arzneimittel AG", Germany) [6]. As a rule, duration of the acyclovir treatment for herpes zoster (the acute phase of the disease) is up to seven days. The frequency of administration of the drug – 800 mg 5 times a day – is associated with poor pharmacokinetic properties and often requires the immunomodulatory therapy [22]. The cost of the course of therapy in the acute stage of the disease ranges from \$ 7 to \$ 40 (from 175 to 1000 UAH) depending on the manufacturer of the drug. There are actually proportional expenses with preventive (anti-relapse) use of acyclovir. Valacyclovir presented at the Ukrainian market by a number of ma-

nufacturers (JSC "Farmak", Ukraine – Valavir®, JSC "Kyivmedpreparat", Ukraine – Valtrovir, company by "GlaxoSmithKline", UK – Valtreks™, etc.), has better pharmacokinetic properties, allowing it to apply three times in the dose of 1000 mg for 7 days in the treatment of herpes zoster. The weighted average cost of the drug varies depending on the manufacturer – from \$ 5.2 (131 UAH) (Valtrovir, 500 mg, No. 10) to \$ 9 (230 UAH) (Valtreks™, 500 mg, No. 10) [6], so the cost of the course of valacyclovir therapy for herpes zoster can be up to \$ 50 (~ 1250 UAH). Valacyclovir treatment of cytomegalovirus infection is longer (90 days or more) and requires the use of 2000 mg (4 tablets) 4 times a day. The cost of the monthly course increases to \$ 520 (~ 13,000 UAH) and higher [16, 22]. Ganciclovir exhibiting the highest efficiency in different types of herpes infection is the drug of choice

for treating cytomegalovirus infection [31]. This drug is in the highest price range, and it is reflected in the cost for the course of treatment (Table 2). At the Ukrainian market the injectable form of the drug dominates (Ganciclovir-Farmeks – LLC “Farmeks Group”, Ukraine; Cymevene, company “F.Hoffmann-La Roche Ltd”, Switzerland), but there is also an oral form (Valcyte 450 mg, No. 60), the price of 1 package reaches \$ 650. For the treatment of cytomegalovirus infection the drug is used in the dose of 900 mg (2 tablets) for 21 days (~ 1 pack). Famciclovir (Famvir, “Novartis Pharmaceutica SA”, Switzerland) reveals significant efficiency, but the price range of the drug and the need for treatment of herpes zoster in the dose of 1500 mg (one tablet three times a day) for 7 days raise the cost of treatment up to more than 100 \$ (~ 4000 USD) and higher [22].

It is shown that guanosine derivatives exhibit predominantly the antiviral activity, and it requires additional therapies, the use of antioxidants (vitamins E and C) and, if necessary – NSAIDs [3]. The base of modern immunotherapy of herpesvirus infections is drugs of interferon and immunoglobulins. The purpose of such treatment, except for certain indications, corresponds to a high level of evidence. Immunotherapy can not substitute antiviral chemotherapy, but addition of immunotherapeutic drugs can improve the treatment efficacy, reduce the course of treatment and prevent

induction of resistance to acyclic guanosine analogues. However, such polypharmacy complicates the treatment of herpes virus infections and often requires involvement of the medical staff, significantly increases the financial costs of treatment [4]. For example, the cost of human recombinant interferon alfa-2a depending on the dosage form, the dose and the manufacturer is in the range from \$ 7 to \$ 95 (from 180 to 2400 USD) per a pack, and human recombinant interferon alfa-2b – 5-34 5 \$ (130 to 870 UAH). Hence, the cost of treatment of herpes zoster with the domestic acyclovir taking into account the daily use of human recombinant alpha-2b interferon (Introferobion PJSC «Pharmstandard-Biolik») according to the scheme of 1 mln of IU intramuscularly, and 2 mln of IU subcutaneously into several points around the affected area with duration up to 7 days increases the treatment costs compared with acyclovir monotherapy by more than 3 times.

Today drugs with the multi-vector activity (direct antiviral, immunomodulating, interferon-stimulating, antioxidant, apoptosis-modulating, etc.) against herpes virus infection are of considerable interest. Proteflazid® possesses these pharmacodynamic properties; its distinctive feature is its natural origin providing tropism to the human body and a high safety profile, therefore, this drug can be prescribed in pregnancy and lactation, as well as for children from birth. In addition, Proteflazid® takes the medium sized niche

among other antiherpetic drugs – the weighted average retail price of the drug, as for March 2016, is about \$ 11 (274 UAH) [6]. Due to the range of its pharmacodynamic effects Proteflazid® allows to exclude antioxidants, immunomodulators from the antiherpetic therapy scheme, or to adjust their use, and it can significantly reduce the cost per a course of treatment. For example, the cost of treatment of acute herpes using Proteflazid® drug averages \$ 11 (from 288 to 330 UAH) per a month, it is significantly lower than the cost of treatment by other drugs. It should be noted that when using the drug as a therapeutic and preventive (antirelapse) agent for one month only one bottle is enough; it is not only economically feasible for the user, but also increases its compliance for treatment.

CONCLUSIONS

1. The accumulated clinical experience with the original Ukrainian drug Proteflazid® (drops) as an effective and safe antiviral drug based on economic expediency are weighty justification in favour of its choice among other antiherpetic drugs.

2. According to the results of the evaluation of the course of treatment of herpes-induced diseases it is expedient to use Proteflazid® (drops) with the therapeutic and preventive purposes since it allows the patient to reduce the cost of treatment and achieve the optimal clinical and economic effect.

REFERENCES

1. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2007. – №5 (8). – С. 38-40.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков В.Д. *Герпесвирусные инфекции человека*. – С.Пб.: СпецЛит, 2013. – 670 с.
3. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. *Герпесвирусная инфекция: Рекоменд. для врачей*. – С.Пб., 2006. – 96 с.
4. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. // *Укр. мед. часопис*. – 2012. – №5 (91). – IX/X [Електронний ресурс] – Режим доступу до сайту: <http://www.umj.com.ua/article/42561/rekomendacii-po-lecheniyu-gerpesvirusnyh-infekcij-cheloveka/>

5. Камінський В.В., Шалько М.Н., Гриневич О.Й. // *Здоровье женщины*. – 2014. – №6 (92). – С. 160-164.
6. Компендиум. Лекарственные препараты 2016 [Электронный ресурс] – Режим доступа до сайту: <http://compendium.com.ua/prices/>
7. Коровина А.Н., Куханова М.К., Кочетков С.Н. // *BiotechnologiaActa*. – 2013. – Vol. 6, №4. – С. 78-85.
8. Кускова Т.К., Белова Е.Г. // *Лечащий врач*. – 2004. – №5/4 [Электронный ресурс] – Режим доступа до сайту: <http://www.lvrach.ru/2004/05/>
9. Кэри Ч., Ли Х., Велтье К. *Терапевтический справочник Вашингтонского университета / Пер. с англ. под ред. Д.В.Самойлова и М.А.Осипова*. – 2-е рус. изд. – М.: «Практика», 2000. – 879 с.
10. Никулин Л.А., Александрова О.К., Сивак В.В., Боровикова Е.В. *Герпетическая инфекция (Herpes simplex)* [Электронный ресурс] – Режим доступа до сайту: <http://www.infectology.ru/ruk/herpes/index.aspx/>
11. Редькин Ю.В., Одокиенко А.Ю. // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2006 – №3 [Электронный ресурс] – Режим доступа до сайту: <http://www.mediasphera.ru/journals/vestnik/detail/125/1517/>
12. *Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей / В.А.Исаков, С.А.Сельков, Л.К.Мошетьова, Г.М.Чернакова*. – СПб.: М., 2004. – 168 с.
13. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. // *Лечащий врач*. – 2001. – №2 [Электронный ресурс] – Режим доступа до сайту: <http://www.lvrach.ru/2011/02/15435133/>
14. Acosta E.P., Fletcher C.V. // *The Annals of Pharmacotherapy*. – 1997. – Vol. 31, №2. – P. 185-191.
15. Akalin E., Sehgal V., Ames S. et al. // *Am. J. of Transplantation*. – 2003. – Vol. 3, №6. – P. 731-735.
16. Beeson W.H., Rachel J.D. // *Dermatologic Surgery*. – 2002. – Vol. 28, №4. – P. 331-336.
17. Blein C., Gavazzi G., Paccalin M. et al. // *BMC Infect Dis*. – 2015. – Vol. 19, №15. – P. 350.
18. Brady R.C., Bernstein D.I. // *Antiviral Res*. – 2004. – Vol. 61, №2. – P. 73-81.
19. Bricout H., Haugh M., Olatunde O., Prieto R.G. // *BMC Public Health*. – 2015. – Vol. 15. – P. 466-480.
20. Chrisp P., Clissold S.P. // *Retinitis Drugs*. – 1991. – Vol. 41, №1. – P. 104-129.
21. *Cytomegalovirus infection in the Netherlands: seroprevalence, risk factors, and implications / M.J.Korndewal, L.Mollema, I.Tcherniaeva, F. van der Klis // J. Clin. Virol*. – 2015. – Vol. 63. – P. 53-58.
22. De Clercq E. // *J. of Clinical Virol*. – 2004. – Vol. 30, №2. – P. 115-133.
23. De S.K., Hart J.C., Breuer J. // *Curr Opin Infect Dis*. – 2015. – Vol. 28, №6. – P. 589-595.
24. *Drug Bankdatabase, Drug Bank Version: 3.0* [Электронный ресурс] – Режим доступа до сайту: <http://www.drugbank.ca/>
25. Duncan S.R., Grgurich W.F., Iacono A.T. et al. // *Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1994. – Vol. 150, №1. – P. 146-152.
26. Faulds D., Heel R. // *Drugs*. – 1990. – Vol. 39, №4. – P. 597-638.
27. Johnson R.W., Alvarez-Pasquin M.-J., Bijl M. // *Ther. Adv. Vaccines*. – 2015. – Vol. 3 (4). – P. 109-120.
28. Kaminsky V.V., Litus O.I., Grynevych O.I. et al. // *Sci. and Education Studies*. – 2015. – Vol. 3, №2 (16). – P. 705-727.
29. Nilsson J., Cassel T., Lindquist L. // *BMC Infect Dis*. – 2015. – Vol. 15. – P. 215-222.
30. Pinchinat S., Cebrian-Cuenca A., Bricout H., Johnson R. // *BMC. Infect. Dis*. – 2013. – Vol. 13. – P. 170-183.
31. Tan B.H. // *Curr. Treat. Options. Infect. Dis*. – 2014. – Vol. 6 (3). – P. 256-270.
32. White P.J., Garnett G.P. // *Sex Transm Infect*. – 1999. – Vol. 75 (1). – P. 49-54.
33. Yawn B., Gilden D. // *Neurol*. – 2013. – Vol. 81. – P. 928-930.
34. Whitley R.J., Kimberlin D.W., Roizman B. // *Diseases*. – 1998. – Vol. 26. – P. 541-555.

ПРОТЕФЛАЗИД®: КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ТЕРАПІЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

І.А.Зупанець, Т.С.Сахарова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: герпетична інфекція; противірусні препарати; ациклічні нуклеозиди; Протефлазид®; клінічна ефективність; вартість лікування

Епідеміологічні дані свідчать про значне поширення і сталість високої динаміки зростання захворюваності на герпесвірусну інфекцію, що обумовлено різноманітністю форм вірусу і шляхів його передачі, високою контагіозністю, довічною персистенцією вірусу в організмі інфікованих і недостатньою ефективністю існуючих методів лікування. Основною групою противірусних препаратів, які традиційно застосовуються для етіотропного лікування герпетичної інфекції, є ациклічні похідні гуанозину, серед неоліків яких відзначаються формування

резистентності при тривалому застосуванні, необхідність залучення імунотерапії, а також висока вартість лікування. Огляд літературних даних з клінічного досвіду застосування оригінального вітчизняного препарату Протефлазид® (краплі) при лікуванні вірусних інфекцій, у тому числі спричинених HHV, свідчить на користь його ефективності та безпеки. При проведенні порівняльної оцінки вартості курсового лікування герпесіндукованих захворювань із застосуванням противірусних препаратів показана економічно обґрунтована доцільність використання Протефлазиду® (краплі) з лікувальною метою і для підтримуючої терапії. Протефлазид® займає середньовартісну нішу серед інших антигерпетичних препаратів, крім того, завдяки різноспрямованості дії відносно герпесвірусної інфекції (пряма противірусна, імунокоригувальна, інтерферонстимулювальна, антиоксидантна, апоптозмодулювальна тощо) застосування препарату забезпечує зменшення потреби в супутній імунотерапії і дозволяє істотно знизити вартість витрат на курс лікування.

ПРОТЕФЛАЗИД®: КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

И.А.Зупанец, Т.С.Сахарова

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: герпетическая инфекция; противовирусные препараты; ациклические нуклеозиды; Протефлазид®; клиническая эффективность; стоимость лечения

Эпидемиологические данные свидетельствуют о широком распространении и устойчиво высокой динамике роста заболеваемости герпесвирусной инфекцией, что обусловлено разнообразием форм вируса и путей его передачи, высокой контагиозностью, пожизненной персистенцией вируса в организме инфицированных и недостаточной эффективностью существующих методов лечения. Основной группой противовирусных препаратов, традиционно применяемых для этиотропного лечения герпетической инфекции, являются ациклические производные гуанозина, среди недостатков которых отмечаются формирование резистентности при длительном применении, необходимость подключения иммунотерапии, а также высокая стоимость лечения. Обзор литературных данных по клиническому опыту применения оригинального отечественного препарата Протефлазид® (капли) при лечении вирусных инфекций, в том числе вызванных HHV, свидетельствует в пользу его эффективности и безопасности. При сравнительной оценке стоимости курсового лечения герпесиндуцированных заболеваний с применением противовирусных препаратов показана экономическая целесообразность использования Протефлазида® с лечебной целью и для поддерживающей терапии. Протефлазид® занимает среднестоймостную нишу среди других антигерпетических препаратов, кроме того, благодаря многовекторности действия в отношении герпесвирусной инфекции (прямое противовирусное, иммунокорректирующее, интерферон-стимулирующее, антиоксидантное, апоптозмодулирующее и др.) применение препарата обеспечивает снижение потребности в сопутствующей иммунотерапии и позволяет существенно снизить стоимость затрат на курс лечения.

Address for correspondence:

27, Pushkinska str., Kharkiv, 61057, Ukraine.

Tel. (57) 706-30-72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua.

National University of Pharmacy

Received in 28.07.2016

УДК 615.12

СИСТЕМА ЭТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЛИТОВСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ: СТРУКТУРА, ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ, ПУТИ РАЗВИТИЯ

С.В.Пахарина, В.Е.Доброва*

Контрактная исследовательская организация «Синерджи Групп Украина»
Национальный фармацевтический университет*

Ключевые слова: этическая экспертиза; этические комиссии; клинические исследования лекарственных средств; субъект исследования

THE SYSTEM OF ETHICAL REVIEW OF BIOMEDICAL RESEARCH IN LITHUANIA: STRUCTURE, PECULIARITIES OF FUNCTIONING, WAYS OF DEVELOPMENT

S.V.Pakharyna, V.Ye.Dobrova*

CRO "Synergy Group Ukraine", National University of Pharmacy*

Key words: ethical review; ethics committees; clinical trials of drugs; study subject

The analysis of information sources about the history and current peculiarities of the regulatory framework and functioning of the ethical review system for biomedical research in Lithuania are presented in this paper. The information used in this article has been obtained during the visit of Pakharyna S.V. to the Republic of Lithuania partially supported by the Fogarty International Center, National Institute of Health (NIH), US Grant No.R25 TW007084. It has been found that nowadays there is a two-level system of biomedical research ethical review in Lithuania. In accordance with the local regulatory requirements any biomedical research should be subjected to ethical review and can be started only after receiving the approval from the regional (for local studies) or central (for trials of medicines, medical devices or other multicenter studies) Ethics Committee. The peculiarities of the Lithuanian ethical review system are the legislative framework that is constantly updating and regulating all major types of biomedical research; studies with the broad ethical support and moderate cost of resources; transparency of the Lithuanian Bioethics work. As a result of our analysis a number of approaches for public discussion and implementation in practice of the Ukrainian system of biomedical research ethical review have been suggested.

Создание новых лекарственных препаратов, разработка современных диагностических медицинских технологий и схем лечения заболеваний невозможны без проведения их предварительной апробации на группах пациентов/здоровых добровольцев в ходе биомедицинских исследований. В ходе становления и развития данной сферы научной деятельности человечество прошло через ряд болезненных скандалов и громких судебных процессов, результатом которых стало формирование системы этической экспертизы биомедицинских исследований во многих странах [17]. Основными документами, регламентирующими создание

и работу системы этической экспертизы в мире являются Конвенция о правах человека и биомедицине Совета Европы, Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации, а также нормативно-регуляторные документы Европейского Союза (ЕС) и Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) [4, 5, 9, 10, 12]. Кроме того, защита прав и здоровья субъектов исследования при проведении клинических исследований лекарственных средств (КИ ЛС) является ключевым принципом Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – ICH GCP) [2, 3, 9].

В начале 90-х годов XX века на заре становления Украины как независимого государства в нашей стране был начат процесс формирования системы этической экспертизы, прежде всего КИ ЛС. На сегодняшний день в Украине функционирует система независимых комиссий по вопросам этики при лечебно-профилактических учреждениях, вовлеченных в КИ ЛС [1, 3, 6]. Вместе с тем существует большое количество вопросов и задач по оптимизации работы нашей системы этической экспертизы биомедицинских исследований, решение которых может быть упрощено с учетом опыта Прибалтийских стран в целом и Литовской Республики в частности [6, 7, 15].

Цель данной статьи – провести анализ информационных источников об истории создания, современных особенностях регуляторной базы и о функцио-

С.В.Пахарина – руководитель офиса компании «Синерджи Групп» в Украине (г. Киев)

В.Е.Доброва – доктор фармац. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и клинической фармации Национального фармацевтического университета (г. Харьков)

нировании системы этической экспертизы биомедицинских исследований в Литве.

Материалы и методы

Информация, использованная в данной статье, получена в ходе визита Пахарины С.В. в Литовскую Республику при частичной поддержке Международного Центра Фогарти, Национального Института Здоровья (NIH) (США), грант №R25 TW007084. Содержание статьи является ответственностью авторов и не обязательно отражает официальное мнение Международного Центра Фогарти, NIH.

В ходе исследования был проведен контент-анализ основных законодательных и регуляторных документов, регламентирующих работу системы этической экспертизы биомедицинских научных исследований в Литовской Республике. Кроме того, были проведены встречи и обсуждения с ведущими специалистами системы этической экспертизы Литовской Республики. Для обработки результатов исследований использовались методы структурного и логического анализа, экстраполяции и аналитической формализации.

Результаты и их обсуждение

Система этической экспертизы в Литовской республике начала свое становление и развитие 25 лет назад, когда в конце 1980-х годов в странах Восточной Европы и в постсоветских республиках начали образовываться первые системы этических экспертиз исследований с участием человека [7]. Необходимость проведения этических экспертиз исследований с участием человека в Литве появилась благодаря желанию исследователей участвовать в международных испытаниях лекарственных средств. В начале 1990-х годов по инициативе местного исследовательского ин-

ститута было образовано два этических комитета. На момент их создания общенациональных регуляторных требований по этической экспертизе не существовало. В 1994 г. литовский Закон о Системе Здравоохранения был дополнен требованием о создании центрального этического комитета, и в течение года был создан Литовский Медицинский Этический Комитет (Lithuanian Medical Ethics Committee), который в 2000 году был переименован в Литовский Биоэтический Комитет (Lithuanian Bioethics Committee). В 2001 году в соответствии с требованиями нового Закона Литвы об Этике Биомедицинских Исследований начато создание двухуровневой системы этических комитетов. В том же году в дополнение к центральному этическому комитету был создан Каунасский Региональный Биомедицинский Этический Комитет, а в 2008 году – региональный комитет в Университете Вильнюса [7]. Такая двухуровневая система, включающая в себя центральный этический комитет и два региональных этических комитета, сохраняется в Литве по настоящее время.

Регуляторная база системы этической экспертизы биомедицинских исследований Литовской республики состоит из внутренних законов страны и общеевропейских регуляторных норм и директив, обязательных к исполнению в данной стране как члена ЕС. Так, существенной особенностью литовской системы этической экспертизы биомедицинских исследований является наличие Закона Литвы об Этике Биомедицинских Исследований. Данным законом определены этические требования к биомедицинским исследованиям, процедура одобрения проведения биомедицинских исследований, процедура контроля за проведением биомедицинских исследований, ответственность за нарушение тре-

бований этого закона. Термин «биомедицинское исследование» определен Законом как подтверждение гипотезы в биомедицинской науке посредством методов научного исследования с целью развития научных знаний о здоровье человека, диагностике, лечении или профилактике заболеваний. Закон разрешает и регулирует проведение биомедицинских исследований на человеке или группе людей, на плоде, тканях, органах, клетках и генетическом материале, трупах или исследований с использованием только медицинской документации. Для эмбриона и плода человека Закон разрешает проводить клинические исследования, только если потенциальные риски от участия в исследовании меньше ожидаемых преимуществ. Данное положение и другие условия проведения исследований на эмбрионах и плоде человека оговариваются поправкой к Закону от 17 сентября 2015 г. [13]. Клонирование человека в Литве запрещено данным Законом.

Кроме того, в Литве обязательны для выполнения такие общеевропейские документы, как Директива ЕС 2001/20/ЕС и Конвенция о правах человека и биомедицине Совета Европы [8].

Функционирование системы этической экспертизы в Литовской Республике включает в себя следующие аспекты. Любое исследование, попадающее под определение как биомедицинское, может проводиться в Литве только после экспертизы и положительного заключения, выданного этическим комитетом. Если проведение исследования планируется только в учреждениях, расположенных на территории юрисдикции единственного регионального этического комитета, достаточно одобрения этого комитета. Если исследование планируется с вовлечением центров из более чем одного региона, требуется одоб-

рение центрального Литовского Биоэтического Комитета. В этом случае заключения региональных комитетов могут носить рекомендательный характер, но не являются обязательными. Исследования лекарственных средств дополнительно должны быть одобрены Государственным Агентством по контролю за лекарственными средствами при Министерстве здравоохранения Литвы. Исследования медицинских устройств, в дополнение к этической экспертизе, требуют одобрения Государственного Агентства по аккредитации в здравоохранении при Министерстве здравоохранения Литвы. Для остальных биомедицинских исследований разрешения регуляторных органов не требуются, и они могут проводиться после получения положительного заключения этического комитета.

Процесс подачи документов и получение разрешения на проведение исследования осуществляется по принципу «единого окна». Заявитель подает документы и получает консолидированное решение в Литовском Биоэтическом Комитете. Запросы на одобрение регуляторными органами (для исследований лекарственных средств или медицинских устройств) Литовский Биоэтический Комитет генерирует самостоятельно и обеспечивает выдачу консолидированного заключения.

Обязанности Литовского Биоэтического Комитета не ограничиваются экспертизой материалов планируемых исследований. Комитет обязан также [16]:

- осуществлять этический надзор текущих биомедицинских исследований;
- анализировать биоэтические проблемы и консультировать государственные учреждения и организации по вопросам биоэтики;
- принимать участие в создании законов и подзаконных актов, касающихся вопросов биоэтики;

- контролировать деятельность региональных биоэтических комитетов;
- ежегодно отчитываться перед Министерством здравоохранения о проделанной работе и предлагать решения для существующих биоэтических проблем;
- контролировать функционирование системы здравоохранения в соответствии с биоэтическими требованиями;
- обеспечивать методологическую поддержку другим биоэтическим комитетам;
- представлять Литву в международных организациях.

Для проведения этической экспертизы биомедицинских исследований при Литовском Биоэтическом Комитете создана группа экспертов биомедицинских исследований. Данная группа состоит из 9 членов, назначенных Министром здравоохранения Литвы на 4-х летний срок. При комитете также функционирует Совет по биоэтике, состоящий из 17 членов, представляющих различные отрасли (биоэтику, юриспруденцию, теологию, биомедицину, психологию, философию). Состав Совета также утверждается Министром здравоохранения по рекомендации руководителя Литовского Биоэтического Комитета на 4 года. Совет отвечает за подготовку нормативных документов, касающихся этических аспектов в системе здравоохранения, определяет стандарты работы комитета, инициирует и поддерживает публичные обсуждения биоэтических проблем [14].

Деятельность этических комитетов в Литве финансируется из государственного бюджета, но каждый комитет финансируется средствами самостоятельно. Комитеты имеют возможность, в случае необходимости, привлекать внешних экспертов и оплачивать их работу. В свою очередь, заявитель исследования обязан оплатить

государственный сбор за этическую экспертизу. На 1 января 2016 года сумма составляла 276,59 Евро в случае экспертизы региональным комитетом и 721,15 Евро – в случае экспертизы Литовским Биоэтическим Комитетом [14].

Литовский Биоэтический Комитет поддерживает свой интернет-сайт, где доступна и регулярно обновляется следующая информация [14]:

- актуальный состав комитета, контакты;
- принципы формирования состава комитета;
- процедуры получения одобрения на проведение биомедицинских исследований;
- регуляторные требования к биомедицинским исследованиям;
- расписание заседаний группы экспертов;
- образовательные материалы;
- проекты, в которых участвуют члены комитета.

Региональные этические комитеты также поддерживают свои интернет-сайты, где публикуют и обновляют информацию, касающуюся их деятельности.

Также следует обратить внимание на специфические проблемы, обсуждаемые в последнее время специалистами по биоэтике в Литве, которые являются актуальными и для Украины. Это так называемая неэквивалентная строгость этической экспертизы [11]. Так, некоторые типы исследований не подлежат этической экспертизе в Литве, хотя могут причинять значительный ущерб участникам (например, некоторые социологические или психологические эксперименты/исследования). Кроме того, литовские ведущие специалисты в вопросах этической экспертизы обращают большое внимание на то, что в отличие от КИ ЛС, которые имеют хорошую, эффективно работающую регуляторную нормативно-методи-

ческую базу, другие биомедицинские исследования с участием человека как испытуемого не являются столь строго регламентированными. При этом классификация их как безопасных и безвредных для человека не всегда бесспорна и оправдана. Литовские специалисты говорят о том, что это может быть частично связано с различиями в сфере международно-правовой регламентации КИ ЛС и других типов биомедицинских исследований, а системы этической экспертизы в странах Балтии в общем и в Литве в частности были сформированы именно на этих документах [11].

Кроме того, ведущие литовские специалисты биомедицинской этики уделяют большое внимание тому, что на сегодня в их системе этической экспертизы отсутствуют требования к глубине или детальности проведения этической экспертизы исследований с потенциально разными ожидаемыми рисками для участников (например, эпидемиологические и интервенционные исследования лекарственных средств). Это, по их мнению, чревато возможными нарушениями в защите прав,

здоровья и достоинства пациентов, принимающих участие в таких типах исследований [7, 11].

ВЫВОДЫ

В настоящее время в Литве функционирует двухуровневая система этической экспертизы биомедицинских исследований. В соответствии с локальными регуляторными требованиями любое биомедицинское исследование должно быть подвергнуто этической экспертизе и может начаться только после получения положительного заключения регионального (для локальных исследований) или центрального (для исследований лекарственных препаратов, медицинских устройств или других многоцентровых исследований) этического комитета. Особенности литовской системы этической экспертизы являются: постоянно обновляемая законодательная база, регулирующая проведение всех основных видов биомедицинских исследований, широкое покрытие этическим сопровождением исследований при умеренных затратах ресурсов (всего 3 этических комитета в стране), прозрачность функционирования Литовского Биоэтического Комитета.

В результате проведенного анализа можно выделить ключевые подходы, которые являются актуальными для общественного обсуждения в Украине, и внедрение которых в практику отечественной системы этической экспертизы может быть благотворным фактором для ее дальнейшего развития и совершенствования:

1. Создание закона, регулирующего этическую экспертизу всех типов биомедицинских исследований.
2. Внедрение двухуровневой системы биоэтических комитетов – центральный орган и региональные комитеты (например, на базе медицинских университетов или региональных управлений здравоохранения МЗ Украины).
3. Выделение финансовых ресурсов для организации независимого функционирования этических комитетов.
4. Создание прозрачного механизма функционирования этических комитетов с открытым доступом для общественности к информации о составе комитетов, контактах, к списку обсуждаемых исследований и принятых решений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зупанець К.О., Доброва В.Е., Колодезна Т.Ю. // Запорозький мед. журн. – 2016. – №2 (95). – С. 93-98.
2. *Належна клінічна практика GCP: СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008.* – [Чинний від 2009-16-09]. – К.: МОЗ України, 2009. – 67 с.
3. *Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики : Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з наказами № 523 від 12.07.2012, № 304 від 06.05.2014, № 966 від 18.12.2014) [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту : <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>.*
4. *Хельсінська декларація Всемирной Медицинской Ассоциации [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту : http://uacst.kharkov.ua/download/2014_11/22.pdf.*
5. *Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine.* – Ovedo, 1997.
6. *Dobrova V., Pakharyna S., Rasputniak S. Identifying and addressing challenges to effective functioning of the research ethics system in Ukraine // Клінічні випробування лікарських засобів в Україні: Матер. V наук.-практ. конф. за міжнар. участю.* – К., 2015. – Р. 23-25.
7. *Dranseika V., Gefenas E., Cekanauskaite A. et al. // Dev. World Bioeth.* – 2011. – Vol. 11 (1). – P. 48-54.
8. *EUREC, National Information: Lithuania, Available online at <http://archive.eurecnet.org/information/lithuania.html>*

9. *European Medicines Agency Guideline for Good Clinical Practice. ICH. 2002.*
10. *European Commission Directorate-General for Research. European Textbook on Ethics in Research. Luxembourg. Publications Office of the European Union (2010). Chapter 1: Locating ethics in research, pp. 13-15. Available online at http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/textbook-on-ethics-report_en.pdf.*
11. Gefenas E., Dranseika V., Cekanauskaite A. et al. // *J. of Med. Ethics* 2010. – Vol. 36. – P. 435-439.
12. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, CIOMS. – Женева, 2002.*
13. *Law Amending, Law No VIII-1679, on Ethics of Biomedical Research, 17 September 2015 No XII-1938.*
14. *Official website of the Lithuanian Bioethics Committee Available online at <http://bioetika.sam.lt/index.php>*
15. Strosberg M.A., Gefenas E., Famenka A. // *J. of Empirical Res. on Human Res. Ethics.* – 2014. – Vol. 9 (2). – P. 3-11.
16. *The Law on Ethics of Biomedical Research, Republic of Lithuania, 11 May 2000 No VIII-1679.*
17. *The Oxford textbook of clinical research ethics. Chapter I. A selected history of research with humans / Ed. by Ezekiel J. Emanuel. – Oxford University Press, 2011. – P. 828.*

СИСТЕМА ЭТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЛИТОВСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ: СТРУКТУРА, ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ, ПУТИ РАЗВИТИЯ

С.В.Пахарина, В.Е.Доброва*

Контрактная исследовательская организация «Синерджи Групп Украина», Национальный фармацевтический университет*

Ключевые слова: этическая экспертиза; этические комиссии; клинические исследования лекарственных средств; субъект исследования

Проведен анализ информационных источников об истории создания, современных особенностях регуляторной базы и о функционировании системы этической экспертизы биомедицинских исследований в Литве. Информация, использованная в данной статье, получена в ходе визита Пахарина С.В. в Литовскую Республику при частичной поддержке Международного Центра Фогарти, Национального Института Здоровья (NIH), США, грант №R25 TW007084. Установлено, что в настоящее время в Литве функционирует двухуровневая система этической экспертизы биомедицинских исследований. В соответствии с локальными регуляторными требованиями любое биомедицинское исследование должно быть подвергнуто этической экспертизе и может начаться только после получения положительного заключения регионального (для локальных исследований) или центрального (для исследований лекарственных препаратов, медицинских устройств или других многоцентровых исследований) этического комитета. Особенности литовской системы этической экспертизы являются: постоянно обновляемая законодательная база, регулирующая проведение всех основных видов биомедицинских исследований, широкое покрытие этическим сопровождением исследований при умеренных затратах ресурсов, прозрачность функционирования Литовского Биоэтического Комитета. В результате проведенного анализа предложен ряд подходов для общественного обсуждения и внедрения в практику украинской системы этической экспертизы биомедицинских исследований.

СИСТЕМА ЕТИЧНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ БІОМЕДИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ЛИТОВСЬКІЙ РЕСПУБЛІЦІ: СТРУКТУРА, ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ, ШЛЯХИ РОЗВИТКУ

С.В.Пахаріна, В.Є.Доброва*

Контрактна дослідницька організація «Синерджи Груп Україна», Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: етична експертиза; етичні комісії; клінічні дослідження лікарських засобів; суб'єкт дослідження

Проведено аналіз інформаційних джерел щодо історії створення, сучасних особливостей регуляторної бази та про функціонування системи етичної експертизи біомедичних досліджень в Литві. Дані, наведені в цій статті, отримана в ході візиту Пахарина С.В. до Литовської Республіки за часткової підтримки Міжнародного Центру Фогарти, Національного Інституту Здоров'я (NIH), США, грант №R25 TW007084. Встановлено, що в теперішній час у Литві функціонує дворівнева система етичної експертизи біомедичних досліджень. Відповідно до локальних регуляторних вимог будь-яке біомедичне дослідження повинно бути піддане етичній експертизі і може розпочатися тільки після отримання позитивного висновку регіонального (для локальних досліджень) або центрального (для досліджень лікарських препаратів, медичних пристроїв або інших багаточентрових досліджень) етичного комітету. Особливостями литовської системи етичної експертизи є: постійно оновлювана законодавча база, що регулює проведення всіх основних видів біомедичних досліджень, широке покриття етичним супроводом досліджень при помірних витратах ресурсів, прозорість функціонування Литовського біоетичного комітету. В результаті проведеного аналізу запропонований ряд підходів для громадського обговорення та впровадження в практику української системи етичної експертизи біомедичних досліджень.

Адреса для листування:
61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.
Тел. (57) 706-30-72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.08.2016 р.

УДК 616-004.6:616-08-039.71:615.322

АТЕРОСКЛЕРОЗ: ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ФІТОЗАСОБІВ

**І.А.Зупанець, А.Таттіс, С.К.Шебеко, І.А.Отрішко, А.С.Шаламай*,
О.О.Добровольний***

Національний фармацевтичний університет
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»*

Ключові слова: атеросклероз; профілактика; лікування; фітозасоби; Альцинара

ATHEROSCLEROSIS: THERAPEUTIC AND PREVENTIVE POSSIBILITIES OF HERBAL MEDICINES

I.A.Zupanets, A.Tattis, S.K.Shebeko, I.A.Otrishko, A.S.Shalamay*, O.O.Dobrovolnyi*

National University of Pharmacy, PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP"*

Key words: atherosclerosis; prevention; treatment; herbal medicines; Altsinara

Diagnosis, treatment and prevention of atherosclerosis remain one of the most important tasks of modern medicine; their solution depends largely on the successful fight against such diseases as heart attack, stroke and other cardiovascular complications. At the present stage of development of medicine the statins are the basic class of lipid-lowering drugs, they have a powerful evidence base and possess the vascular and pleiotropic effects. However, the widespread use of these drugs can sometimes be limited by their high cost and the number of side effects. Therefore, in terms of effective prevention of atherosclerosis lesions herbal medicines are currently of a special interest, in particular those on the basis of garlic powder and artichoke extract. The new original drug "Altsinara" developed by PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP" is one of them. It has a polytropic mechanism of action and can be used for prevention and treatment of diseases of the cardiovascular, digestive and urinary systems.

На сьогоднішній день серцево-судинна патологія – основна причина захворюваності, інвалідності та смертності в Україні. Близько 40% населення України потерпає від серцево-судинних захворювань; 35-37% мають підвищений артеріальний тиск; щорічно в Україні фіксується 50 тис. інфарктів міокарда і 120-130 тис. інсультів. Із 100 випадків смертей 65,2 – випадки, причиною яких стали захворювання серцево-судинної системи. За показником тривалості життя ми посідаємо десь 70 місце в світі [3].

Атеросклероз – це практично найпоширеніше на теперішній час захворювання, яке є фундаментом більшості серцево-судинних захворювань, таких як ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда, серцева недостатність, мозковий інсульт, порушення кровообігу кінцівок, органів черевної порожнини.

Атеросклероз – хронічне захворювання артерій еластичного і м'язово-еластичного типу, що виникає внаслідок порушення ліпідного і білкового обміну і супроводжується відкладанням в інтимі судин холестерину і деяких фракцій ліпопротеїдів.

Важливість дисліпідемії як одного з основних факторів ризику серцево-судинних захворювань на теперішній час не викликає сумнівів. За даними ряду досліджень зниження рівня загального холестерину (ЗХ) на 10% супроводжується зниженням ризику смертності від серцево-судинних захворювань на 15%, а загальної смертності – на 11% [3].

Отже, проблеми профілактики і лікування атеросклерозу є актуальними завданнями сучасної клінічної фармакології.

До факторів ризику розвитку атеросклерозу відносять вік, належність до чоловічої статі,

обтяжена за атеросклерозом сімейна спадковість, аліментарне ожиріння, куріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, різні види порушень обміну речовин, а також недостатня фізична активність, надлишкові емоційні перенавантаження і особисті особливості людини, нераціональне харчування (схильність до переїдання, перевага вживання їжі, багатой на тваринні жири та ін.) [13].

Патогенез атеросклерозу складний. За сучасними уявленнями в основі виникнення атеросклерозу лежить взаємодія багатьох патогенетичних факторів, що призводить, в кінцевому рахунку, до утворення фіброзної бляшки [13].

Розрізняють три основні стадії формування атеросклеротичної бляшки (атерогенез):

1. Утворення ліпідних плям та смужок (стадія ліпоїдозу).
2. Утворення фіброзної бляшки (стадія ліпосклерозу).
3. Формування ускладненої атеросклеротичної бляшки.

Картина захворювання і скарги хворого залежать від ураження тих чи інших артерій. Так, ате-

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

А.С.Шаламай – канд. хім. наук, директор з науки ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (м. Київ)

росклероз коронарних артерій (судин серця) дуже часто проявляється у формі ІХС. При ураженні ниркових судин настає обтяжлива артеріальна гіпертензія. Атеросклероз артерій головного мозку проявляється зниженням працездатності (особливо розумової), зниженням пам'яті, активної уваги, швидкою стомлюваністю. Згодом з'являються запаморочення, безсоння, хворі стають метушливими, нав'язливими, прискіпливими. У них знижується інтелект. Ускладненням атеросклерозу мозкових артерій є порушення мозкового кровообігу, крововиливи (інсульт), тромбози. Атеросклероз артерій кінцівок, частіше нижніх, проявляється в литкових м'язах при ходьбі («переміжна кульгавість»). З'являються мерзлякуватість і похолодання кінцівок [13].

Профілактика і лікування. З немедикаментозних підходів дуже важливими є рекомендації стосовно дієти.

Група експертів Європейського товариства з вивчення атеросклерозу (1987) сформулювала 7 «золотих» правил дієти, дотримання яких необхідне для усунення порушень обміну ліпопротеїнів:

1. Зменшити загальне споживання жирів.

2. Різко зменшити споживання насичених жирних кислот (тваринні жири, вершкове масло, вершки, яйця), оскільки вони сприяють гіперліпідемії.

3. Збільшити споживання продуктів, збагачених поліненасиченими жирними кислотами (рідкі рослинні олії, риба, птиця, морські продукти), тому що вони знижують рівень ліпідів у крові.

4. Збільшити споживання клітковини і складних вуглеводів (овочі, фрукти). Кількість клітковини в дієті 35 мг/день.

5. Замінити при приготуванні їжі вершкове масло рослинною олією.

6. Різко зменшити споживання продуктів, багатих на холестерин.

7. Обмежити кількість кухонної солі в їжі (до 3-5 г на добу).

До ліпідомодифікуючих медикаментозних засобів відносяться:

1. Статини (ловастатин, сімвастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин, пітавастатин).

2. Фібрати (фенофібрат).

3. Секвестранти жовчних кислот (холестирамін).

4. Препарати різних хімічних груп (ω -3-поліненасичені жирні кислоти, нікотинова кислота, жиророзчинні вітаміни, антиоксиданти, препарати часника, гарбуза та ін.).

5. Препарати, що знижують абсорбцію холестерину в кишечнику (езетиміб).

В основі гіполіпідемічного ефекту всіх перерахованих препаратів лежить їх здатність знижувати вміст у плазмі крові атерогенних ліпопротеїнів (ЛП): ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ЛПНЩ і ліпідів, що входять до їх складу – холестерину та тригліцеридів.

На сучасному етапі розвитку медицини основним класом ліпідознижуючих препаратів є статини, які мають вагомий доказову базу. Статини є структурними інгібіторами ферменту гідроксиметилглутарил-коензим-А-редуктази (ГМГ-КоА), основного ферменту, що регулює біосинтез холестерину в гепатоцитах і володіє судинними та плейотропними ефектами.

Проте широке застосування цих препаратів іноді може лімітуватися їх високою вартістю і рядом побічних ефектів, які можуть виникати на тлі тривалої комбінованої терапії з елементами поліпрагмазії, найбільш серйозними з яких є гепатотоксичність і ураження м'язової тканини (рабдоміоліз) [2].

Характерними побічними ефектами фібратів є диспепсія,

підвищення літогенності жовчі та ін. [2].

У плані ефективної профілактики атеросклеротичних уражень особливе місце займають препарати рослинного походження, зокрема, на основі часнику.

У цьому аспекті науковий інтерес представляє новий лікарський препарат «Альцинара», розроблений на ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ» (Україна), що містить у своєму складі екстракт артишоку і порошок часнику. Даний засіб випускається в таблетках, покритих оболонкою для перорального застосування, і має наступний склад (на 1 таблетку):

- екстракт артишоку сухий – 100,00 мг;
- порошок часнику (в перерахунку на аліцин) – 127,77 мг.

Препарати, що містять екстракт листя артишоку посівного (Супара Scolymus), широко застосовуються в клінічній практиці. Їх дія обумовлена комплексом фармакологічних ефектів, а саме: антиоксидантною, мембранопротекторною, гепатопротекторною, жовчогінною, діуретичною дією, а також позитивним впливом на обмінні процеси.

Екстракт артишоку більш ефективно, ніж аскорбінова кислота захищає ендотелій від оксидативного стресу [14] і має здатність підвищувати секрецію вазодилатора NO, обумовлює ангіопротекторну дію [16, 18, 21]. Антиоксидантна дія екстракту артишоку (ЕА), зокрема, призводить до пригнічення окиснення ліпопротеїнів низької щільності за рахунок підвищення активності глутатіонпероксидази [11].

Існують дані про гіполіпідемічні властивості ЕА, що можуть бути корисними при профілактиці та лікуванні атеросклерозу [5, 8, 9, 17, 19].

Препарати артишоку здатні зменшувати скарги, викликані розладами травлення шляхом

підвищення утворення і відтоку жовчі. Результатом стимулювання утворення жовчі є зниження сироваткового холестерину, так як вилучений з крові холестерин конвертується в жовчні кислоти. Холерезис, викликаний застосуванням препаратів артишоку, може бути корисним для пацієнтів з синдромом подразненої товстої кишки. Німецька комісія E (German Commission E) схвалила застосування свіжого або висушеного листа артишоку при диспепсичних розладах завдяки його холеретичній активності.

Європейське наукове товариство фітотерапії (ESCOP) визначило застосування препаратів артишоку при розладах травлення, таких як шлунковий біль, нудота, блювота, почуття переповнення, здуття і гепатобілярних порушеннях, а також як допоміжний засіб при лікуванні помірної гіперліпідемії [6, 10].

Монографії ESCOP і Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO) зазначають холеретичну, антидиспептичну, ліпідознижуючу, антигіперхолестеролемічну дію препаратів листа артишоку [10, 24, 25].

Екстракт артишоку також має антимікробні властивості по відношенню до різних видів патогенних бактерій, дріжджових паличок і грибової флори [15, 23]. Цікаві нефропротекторні властивості ЕА, які можуть бути корисними в терапії різних видів нефриту і ниркової недостатності.

Препарати екстракту артишоку також здатні стимулювати апоптоз ракових клітин печінки [22]. Не виключено, що високий рівень рослинних супероксиддисмутази і лужної фосфатази в екстракті артишоку пов'язаний з антиоксидантним і протипухлинним ефектом препаратів [20].

Показаннями до застосування препаратів, що містять екстракт артишоку, є хронічний гепатит, цироз печінки; хронічний некалькульозний холецистит,

дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпокінетичним типом, хронічний нефрит, хронічна ниркова недостатність [4]. Існує позитивний клінічний досвід застосування ЕА у геронтологічних хворих, особливо із захворюваннями печінки з супутнім атеросклерозом [2].

ЕА характеризується досить високим рівнем безпеки, і побічні ефекти при його використанні виникають вкрай рідко. При тривалому застосуванні препарату у високих дозах можливий розвиток діареї. Також можливі алергічні реакції.

Не менш важливим компонентом препарату «Альцинара» є порошок часнику. Часник (*Allium sativum*) протягом століть у лікувальних цілях використовувався в народній медицині і впродовж останніх років все ширше застосовується в офіційній медицині. На даний момент вважаються доведеними чотири види фармакологічної дії часнику – антимікробна, гіполіпідемічна, фібринолітична і антиагрегантна [13].

Часник чинить антибактеріальну, протигрибкову, антипротозойну та противірусну дію. Антимікробну активність пов'язують в основному з аліцином. У розведенні від 1:85 000 до 1:125 000 аліцин гальмує ріст грампозитивних і грамотригативних бактерій. 1 мг аліцину відповідає за своєю антибіотичною активністю 15 ОД пеніциліну.

Вагомим елементом фармакодинаміки часнику є гіполіпідемічна дія. Клінічні і лабораторні дослідження показали здатність часнику знижувати рівень холестерину в сироватці крові. Основну роль тут також відіграє аліцин. Часник рекомендується в основному як профілактичний холестеринзнижуючий засіб. Необхідно пам'ятати, що ефект настає лише при його тривалому використанні [13].

При атеросклерозі завжди спостерігається зниження фібринолітичної активності. Вста-

новлено, що у хворих на інфаркт міокарда за допомогою часнику її можна підвищити на 130%. Ймовірно, фібринолітичний ефект забезпечують сірковмісні сполуки часнику [1].

Доведено, що через 1-2 години після вживання свіжого часнику в дозі 100-150 мг/кг маси тіла спостерігається тотальне гальмування агрегації тромбоцитів [1].

Німецька комісія E (German Commission E) разом з Європейським науковим товариством фітотерапії (ESCOP), Всесвітньою організацією охорони здоров'я (WHO), Британським рослинним компендіумом (ВНС) окреслили застосування цибулин часнику в якості підтримуючих дієтичних заходів при підвищеному рівні ліпідів у крові і з превентивною метою, при віковозалежних васкулярних змінах (атеросклерозі). ВНС і WHO стверджують, що цибулини часнику можуть бути використані при лікуванні гіпертензії. Дія препаратів часнику, описана German Commission E, передбачає їх ліпідознижуючу активність, інгібування агрегації бляшок, пролонгацію часу згортання крові і підвищення фібринолітичної активності. ВНС зазначив такі фармакологічні властивості препаратів часнику: зниження рівня холестерину та тригліцеридів, гіпотензивна активність, зниження в'язкості крові, активація фібринолізу, інгібування агрегації бляшок [6, 7].

Згідно з монографією ESCOP фармакодинамічні властивості часнику щодо антиатерогенного і ліпідознижуючого ефектів пов'язані з інгібуючим механізмом взаємодії аліцину і ГМК-СоА редуктази [10, 12].

Узагальнений аналіз численних досліджень терапевтичної дії часнику дозволяє зробити висновок, що показанням до його застосування з урахуванням трьох основних видів дії – зниження рівня холестерину в сироватці крові, підвищення фібринолітичної активності і

гальмування агрегації тромбоцитів – є атеросклеротичні захворювання.

Часник рекомендують як засіб профілактики атеросклерозу на ранніх стадіях захворювання і в якості додаткової терапії на більш пізніх. Найважливіший фактор, що обмежує застосування часнику, – це різкий неприємний запах. Випадки ж побічної дії (в основному з боку шлунково-кишкового тракту або алергічні реакції) рідкісні. Переносимість препаратів часнику дуже добра.

На етапі доклінічного вивчення встановлено, що препарат «Альцинара» в умовах лікувально-профілактичного застосування на тлі розвитку твінної гіперліпідемії у щурів чинив загальний позитивний вплив на перебіг викликаної експериментальної патології. При цьому препарат «Альцинара» про-

являє статистично значущу гіполіпідемічну активність, вірогідно знижуючи такі показники ліпідного обміну, як рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів і β -ліпопротеїнів у крові тварин. Гіполіпідемічні властивості препарату «Альцинара» мають антиатерогенний характер, оскільки стосуються переважно атерогенних фракцій ліпідів, таких як ЛПНЩ, тригліцериди і β -ліпопротеїни, що проявляється в достовірному зниженні індексу атерогенності у щурів на тлі розвитку гіперліпідемії. За результатами порівняльного вивчення гіполіпідемічних властивостей препарату «Альцинара» в дозах 50, 100 і 500 мг/кг встановлено, що в подальших експериментальних дослідженнях доцільно використовувати дозу 100 мг/кг, яку слід вважати умовно-ефективною.

Отримані результати дозволяють рекомендувати застосування препарату «Альцинара» в клінічній практиці в середній добовій дозі 23,8 мг/кг або 1666,7 мг за сумою діючих речовин, що відповідає 7 таблеткам, як засобу гіполіпідемічної дії; крім того, доцільна наступна загальна рекомендація щодо режиму дозування: по 2 таблетки 3-4 рази на добу.

Таким чином, Альцинара є новим оригінальним засобом, який володіє цілим комплексом фармакологічних ефектів, що є корисним у профілактиці і лікуванні різних захворювань людини, особливо патології серцево-судинної, гепатобіліарної та сечовидільної систем. Безперечною перевагою даного засобу є високий рівень безпеки, що є одним з ключових моментів при проведенні тривалої профілактичної терапії у пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляков К.В. // *Consilium medicum*. – 2006. – Т. 4, №5. – С. 42.
2. *Клінічна фармакологія : підручник / За ред. О.Я.Бабака, О.М.Біловола, І.С.Чекмана. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К. : Медицина, 2010. – 774 с.*
3. Мітченко О.І., Лутай М.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування: Метод. рекомендації асоціації кардіологів України. – К.: Четверта хвиля, 2011. – 49 с.
4. Стрюк Р.И., Травникова Н.Л., Павлова Л.Н. и др. // *Практикующий врач*. – 2004. – №5. – С. 47-49.
5. Яцьк Г.В., Беляева И.А., Бомбардинова Е.П. // *Рос. вестник перинатол. и педиатрии*. – 2007. – Т. 52, №2. – С. 20-22.
6. Blumenthal M. *The Complete German Commission E Monographs*. Austin, Texas: American Botanical Council, 1998.
7. Bradley P.R. *British Herbal Compendium, Vol. 1*. Bournemouth, British Herbal Medicine Association, 1992.
8. Buddington K.K., Donahoo J.B., Buddington R.K. // *J. Nutr.* – 2002. – Vol. 132 (3). – P. 472-477.
9. Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W. et al. // *Phytomedicine*. – 2008. – Vol. 15 (9). – P. 668-675.
10. *European Scientific Co-operative on Phytotherapy. ESCOP monographs. 2nd edition*. Exeter, Stuttgart, New York: ESCOP, Georg Thieme Verlag, Thieme New York, 2003.
11. Ferracane R., Pellegrini N., Visconti A. et al. // *J. Agric. Food Chem.* – 2008. – Vol. 56 (18). – P. 8601-8608.
12. Gebhardt R., Beck H., Wagner K.G. // *Biocim. Biophys. Acta*. – 1994. – Vol. 1213. – P. 57-62.
13. *Harrison's Principles of Internal Medicine / A.S.Fauci, E.Braunwald, D.L.Kasper et al.* – New York : McGraw-Hill Medical, 2008. – 2754 p.
14. Jimenez E.A., Dragsted L.O., Daneshvar B. et al. // *J. Agric. Food Chem.* – 2003. – Vol. 51 (18). – P. 5540-5545.
15. Juzyszyn Z., Czerny B., Pawlik A., Drozdziak M. // *Phytother. Res.* – 2008. – Vol. 22 (9). – P. 1159-1161.
16. Kunle O.F., Egharevba H.O., Ahmadu P.O. // *Int. J. Biodivers. Conserv.* – 2012. – Vol. 4 (3). – P. 101-112.
17. Lupattelli G., Marchesi S., Lombardini R. et al. // *Life Sci.* – 2004. – Vol. 76 (7). – P. 775-782.
18. Mehmetcik G., Ozdemirler G., KocakToker N. et al. // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2008. – Vol. 60. – P. 475-480.

19. Miccadei S., Di Venere D., Cardinali A. et al. // *Nutr. Cancer.* – 2008. – Vol. 60, №2. – P. 276-283.
20. Nadova S., Miadokova E., Mucaji P. et al. // *Phytother. Res.* – 2008. – Vol. 22 (2). – P. 165-168.
21. *New Guide to Medicines & Drugs* / J.A.Henry, M.Peters, M.Balic et al. – London: Dorling Kindersley Limited, 2008. – 512 p.
22. Shimoda H., Ninomiya K., Nishida N. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – Vol. 13 (2). – P. 223-228.
23. Tattelman E. // *Am. Fam. Physician.* – 2005. – Vol. 72. – P. 103-106.
24. *World Health Organization. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Vol. 1.* – Geneva: World Health Organization, 1999.
25. *World Health Organization. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Vol. 4.* – Geneva: World Health Organization, 2009.

АТЕРОСКЛЕРОЗ: ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ФІТОЗАСОБІВ

І.А.Зупанець, А.Таттис, С.К.Шебеко, І.А.Отришко, А.С.Шаламай*, О.О.Добровольний*

Національний фармацевтичний університет, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»*

Ключові слова: атеросклероз; профілактика; лікування; фітозасоби; Альцинара

Діагностика, лікування і профілактика атеросклерозу залишаються одними з найважливіших завдань сучасної медицини, від вирішення яких багато в чому залежить успіх боротьби з такими захворюваннями, як інфаркт, інсульт і інші серцево-судинні ускладнення. На сучасному етапі розвитку медицини основним класом ліпідознижуючих препаратів є статини, які мають вагомий доказову базу і володіють судинними та плейотропними ефектами. Проте широке застосування цих препаратів іноді може лімітуватися їх високою вартістю і рядом побічних ефектів. Тому у плані ефективної профілактики атеросклеротичних уражень особливе місце на сьогодні займають препарати рослинного походження, зокрема, на основі порошку часнику та екстракту артишоку. До таких відноситься оригінальна розробка ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» нового лікарського препарату «Альцинара», що має політропний механізм дії і може використовуватися для профілактики та лікування патологій серцево-судинної, гепатобілярної та сечовидільної систем.

АТЕРОСКЛЕРОЗ: ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФИТОСРЕДСТВ

И.А.Зупанец, А.Таттис, С.К.Шебеко, И.А.Отришко, А.С.Шаламай*, А.А.Добровольный*

Национальный фармацевтический университет, ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»*

Ключевые слова: атеросклероз; профилактика; лечение; фитосредства; Альцинара

Диагностика, лечение и профилактика атеросклероза остаются одними из важнейших задач современной медицины, от решения которых во многом зависит успех борьбы с такими заболеваниями, как инфаркт, инсульт и другие сердечно-сосудистые осложнения. На современном этапе развития медицины основным классом липидоснижающих препаратов являются статины, которые имеют весомую доказательную базу и обладают сосудистыми и плейотропными эффектами. Однако широкое применение этих препаратов иногда может лимитироваться их высокой стоимостью и рядом побочных эффектов. Поэтому в плане эффективной профилактики атеросклеротических поражений особое место сегодня занимают препараты растительного происхождения, в частности, на основе порошка чеснока и экстракта артишока. К таким относится оригинальная разработка ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» нового лекарственного препарата «Альцинара», который имеет политропный механизм действия и может использоваться для профилактики и лечения патологии сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной систем.

Адреса для листування:
61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.
Тел. (57) 706-30-72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.08.2016 р.

Доклінічні дослідження



UDC 612.81: 615.099.08

METADOXINE REGULATION OF ELIMINATION OF ETHANOL AND ITS METABOLITES FROM THE RAT'S BODY

M.Ya.Golovenko, O.V.Karpova, I.Yu.Borisyuk

A.V.Bogatsky Physico-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odessa

Key words: metadoxine; ethanol; acetaldehyde; acetate; radiological analysis

Development of pathogenetic therapy of acute ethanol poisoning is of undoubted interest since such intoxication is often accompanied by a severe course and high lethality. Taking into account the peculiarities of the ethanol pathological action the treatment of such patients involves the use of drugs with the complex neuro- and hepatoprotective effects. Thereby, the studies for searching new pharmaceutical agents with a wide range of the pharmacological activity and economic availability continue. For a long time the object of researchers' attention is the chemical compound – pyridoxine-L-2-pyrrolidone-5-carboxylate (metadoxine). Till this moment a large number of the experimental data showing a diverse pharmacological profile of the drug action (antioxidant, antisteatotic, anti-inflammatory, antifibrotic, neurotropic) has been accumulated. Paying attention to the facts mentioned above our attention was focused on the detoxification action of metadoxine. Therefore, the aim of this work was to study the effect of metadoxine on the rate of excretion of ethanol and its metabolites in white rats in a preventive single introduction of the drug. The parameters of excretion of acetaldehyde, acetate and the unchanged ethanol with urine and feces have been chosen as a criterion for assessing the effectiveness of the process. Excretion of ethanol by lungs and sweat glands has not been studied because of a negligible contribution of these pathways in the process of ethanol elimination. It has been determined that intraperitoneal introduction of metadoxine in the dose of 200 mg/kg 30 min prior ethanol introduction (orally in the dose of 1 g/kg) accelerates the rate of elimination of ethanol and its metabolites (acetaldehyde and acetate) in rats.

Development of pathogenetic therapy of acute ethanol poisoning is of undoubted interest since such intoxication is often severe and highly lethal. Treatment of acute poisoning with ethyl alcohol traditionally includes a set of measures maintaining the vital functions and constant internal environment, as well as measures aimed to accelerate ethanol elimination [5, 14]. Currently, there is large number of drugs used in medical practice for the treatment of the effects of the ethanol action on the human body. Taking into account the peculiarities of ethanol pathological action the treatment of such patients involves the use of drugs with the complex neuro- and hepatoprotective effects.

Thereby, the studies for searching new pharmaceutical agents with a wide range of the pharmacological activity and economic availability continue. For a long time the object of researchers' attention is the chemical compound – pyridoxine-L-2-pyrrolidone-5-carb-

oxylate (metadoxine), which is an equimolar combination of pyrrolidone carboxylate (A) and pyridoxine (B) as an ionic salt (Fig.).

L-2-pyrrolidone-5-carboxylate (pyroglutamate, 5-oxoprolinone) is included to the substance due to the possibility of this cyclic lactam of glutamic acid (an intermediate of the gamma – glutamine cycle) to be involved in the glutathione metabolism [15].

The cationic part of metadoxine is presented as pyridoxine possessing the vitamin activity (one of vitamin B₆ three forms). The compound plays an important role in metabolism of the substances involved in the synthesis of neurotransmitters. The phosphorylated form participates in the processes of decarboxylation, transamination and deamination of amino acids, improves the use of unsaturated fatty acids, reduces the level of cholesterol and lipids in the blood [7, 10].

As the active pharmaceutical ingredient metadoxine has been developed by “Laboratory Balda-

chi S.P.A.” (Italy). The generic of this drug is manufactured in Ukraine by ALC “INTERCHEM” in the form of tablets (“Alkodez® IC” and “Liveriya® IC”).

Till this moment a large number of the experimental data showing a diverse pharmacological profile of the drug action (antioxidant, antisteatotic, anti-inflammatory, antifibrotic, neurotropic) has been accumulated.

Paying attention to the facts mentioned above our attention was focused on the detoxification action of metadoxine.

Therefore, the aim of this work was to study the effect of metadoxine on the rate of excretion of ethanol and its metabolites in white rats in a preventive single introduction of the drug. The parameters of excretion of acetaldehyde, acetate and unchanged ethanol with urine and feces were chosen as a criterion for assessing the effectiveness of the process. Excretion of ethanol by lungs and sweat glands has been not studied because of a negligible contribution of these pathways in the process of ethanol elimination [11].

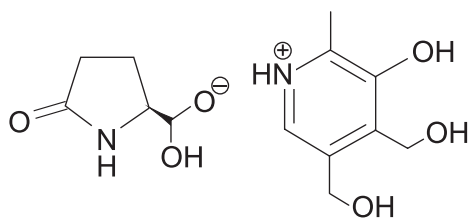


Fig. The formula of pyridoxine-L-2-pyrrolidone-5-carboxylate (metadoxine)

Materials and Methods

Experiments were conducted on white male Wistar rats weighing 200-270 g. Care of the animals and the experimental studies were carried out in accordance with the regulatory requirements [1, 2]. The animals were divided into 2 groups: group 1 – control, and group 2 – test. The experimental animals received metadoxine (i.p., 200 mg/kg) 30 min before the main introduction. Ethanol was administered orally in the dose of $S LD_{50}$ (3.5 g/kg) by two groups of animals.

Collection of excretes was in 3; 6; 12; 24 and 30 h. When collecting the urine the funnel was washed 4 times with 10 ml of H_2O , the total volume of the sample obtained (with overflows) was recorded. To determine the total radioactive material 1.0-2.0 ml of the sample were collected in scintillation vials. Quantification of the content of acetic acid was performed in scintillation vials. Of the total volume 10 ml of the sample were taken, and 1 ml of 10% Na_2CO_3 was added, then it was evaporated to obtain a semi-dry residue. To determine acetaldehyde 10.0 ml were taken into a vial from the residue of the total sample, and hydrogen peroxide was added to oxidize acetaldehyde containing in the sample to acetic acid. Oxidation was carried out for 20 min, then 1 ml of 10% Na_2CO_3 was added to adjust the alkaline pH (≥ 8.2), and it was evaporated to obtain a semi-dry residue. Feces were collected, placed in an oven, and then the samples were weighed. After grinding 50 mg of the samples were collected in each vial, 1 cm^3 of formic acid was added,

and hydrolyzed on a water bath. In all cases, 1 cm^3 of Triton X-100 and 10 cm^3 of a scintillator of the Canberra Packard firm were added to the samples. The quantity of the radioactive material in the samples was determined by a Canberra PACKARD TRI CARB 2700 liquid scintillation photometer.

Processing of the results obtained was carried out in accordance with the algorithms [4]. In comparative analysis of the results of our studies Student's t-test was used [3]. The confidence interval in all the experiments was calculated at the significance level of $P \leq 0.05$, providing the reliability of the results with the probability of 95%.

All mathematical calculations were performed using the Excel XP software package of the personal computers (Pentium 4).

Results and Discussion

The limiting stage of the ethanol action is the absorption process, which is carried out mainly in the proximal part of the gastrointestinal (GI) tract, in the stomach (70%) and in the duodenum (25%), while 5% of ethanol is absorbed in the distal intestine [13].

The first stage of the metabolism of alcohol occurs in the gastric mucosa with participation of the gastric fraction of alcohol dehydrogenase. According to some sources up to 10% of the ethanol administered is metabolized in the stomach [6]. However, it should be noted that at present time the issue of the stomach as an organ where the first phase of the metabolism of ethanol occurs is discussed. It is suggested that the first phase of the alcohol metabolism takes place in the li-

ver [9], but it depends on the rate of absorption in the stomach and small intestine.

It has been found that systemic ethanol oxidation occurs in the liver by three parallel metabolic pathways: 1) by alcohol dehydrogenase providing metabolism of the major amount (90%) of alcohol in the liver, 2) by microsomal monooxygenase containing cytochrome P-450 2E1 (8-10% of ethanol oxidation), 3) by peroxisome catalase (oxidation to 2% of ethanol) [12]. Oxidation of ethanol by alcohol dehydrogenase requires participation of NAD^+ , due to which the proton transfers from the ethanol molecule to a molecule of NAD^+ with its reduction to NADH and formation of acetaldehyde. Further, in the mitochondria, acetaldehyde in a NAD-dependent reaction is converted into acetic acid via acetaldehyde dehydrogenase; in its turn, with participation of acetyl coenzyme A synthetase, acetic acid is involved in formation of acetyl-CoA involving in the Krebs cycle or the fatty acids cycle. NADH formed during this reaction oxidizes again. Thus, the alcohol degradation rate by alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase depends on the intensity of the reoxidation of NADH to NAD^+ . The metabolism of one molecule of alcohol requires two molecules of NAD^+ . This significantly alters the redox potential of hepatocytes towards the reduction reactions. Degradation of alcohol can be inhibited if NADH is not constantly re-oxidized. The increase in the NADH concentration decelerates the reactions of the Krebs cycle. Under these conditions the excess of acetyl-CoA is consumed in the synthesis of ketone bodies entering the blood. This mechanism of ethanol metabolism is used to create medicines affecting the pathological units appearing during use (especially abuse) of alcohol.

At the first stage the kinetics of the total elimination of ethanol and its metabolites with the nor-

mal and preliminary introduction of metadoxine in white rats was studied.

It has been found that metadoxine increases the total amount of radioactive products (Tab. 1) by 30 h after introduction exceeding the similar value after introduction of ethanol in 1.4 times (from 32.6 ± 5.6 to $46.1 \pm 5.5\%$ of the injected dose of ethanol). However, increase in the amount of the excreted total metabolites (on the background of metadoxine introduction is observed only in 7.5 h after introduction of ethanol, while by the third hour after introduction their quantity is eliminated higher in the group of intact animals ($19.6 \pm 2.3\%$ of the injected dose). This difference is explained by the fact that the effect of metadoxine is due to modulation of biochemical processes. In this regard, the important question is not only about the elimination rate of the total amount of metabolites of ethanol, but about their quantitative composition as well.

There is an intensive metabolism of ethanol (increase in the acetate content in the urine is observed with time) as seen from the data presented (Tab. 2). Already from ~ 7 hour after introduction the amount of the excreted unchanged ethanol does not exceed 1% of the injected dose, while the major part of radioactive products is its metabolites – acetaldehyde (15-24%) and acetate (59-84%). Acetate formation in this case is

Excretion of ethanol and its metabolites (% of the injected dose) from the organism of the experimental animals after a single introduction of ethanol (control) and on the background of the preliminary introduction of metadoxine (test)

Time, h	Introduction of ethanol (control)	Preliminary introduction of metadoxine
3	19.6 ± 2.3	13.9 ± 1.3
7.5	25.7 ± 3.6	29.6 ± 3.2
12	29.3 ± 2.4	37.5 ± 2.4
24	32.2 ± 2.5	43.6 ± 1.7
30	32.6 ± 5.6	46.1 ± 5.5

Note: $p \leq 0.05$.

the leading pathogenetic factor since it leads to metabolic acidosis and disturbance of the body homeostasis, while acetaldehyde formed because of its volatility is eliminated from the body not only by renal, but also by respiratory routes, reducing its toxicity.

There is a significant redistribution of the profile of the excreted ethanol and its metabolites against the background of the preliminary introduction of metadoxine. Thus, the relative amount of the excreted unchanged ethanol (from 15.9 ± 0.6 to $77.8 \pm 0.6\%$ in the first 3 h after introduction) significantly increases. At the same time the amount of the excreted unchanged acetaldehyde also increases (by 12 h after introduction increases from 18.2 ± 2.8 to $42.3 \pm 2.7\%$). Simultaneously, the relative amount of the excreted acetate decreases in ~ 2.3 times (being $28.1 \pm 0.8\%$ in 30 h after introduction). This difference in

the ratio of the excreted unchanged ethanol and its metabolites is the result of increasing of its metabolism.

For integral characteristic of the excretion processes based on the amount of the common excreted metabolites (Tab. 1) and their relative composition (Tab. 2) the indicators of the maximum amount of the excreted compounds (Tab. 3) at the theoretically infinite exposure time (Q_{max}), as well as the kinetic characteristics of these processes (excretion constant, k_{ex}, h^{-1}) were calculated. Noteworthy is the fact that the values of the unchanged ethanol Q_{max} (increasing from $6.3 \pm 0.6\%$ to $38.5 \pm 4.8\%$) and its final metabolite – acetate (decreasing from $19.9 \pm 3.1\%$ to $8.5 \pm 0.7\%$) change most of all, while amount of the excreted acetaldehyde undergoes no statistically significant changes (Tab. 3).

The mechanism of the metadoxine stimulating effect on the

Table 2

The relative composition (% of the total radioactivity eliminated) of ethanol metabolites following the single introduction of ethanol (control) and on the background of the preliminary introduction of metadoxine (test)

Time, h	Introduction of ethanol (control)			Preliminary introduction of metadoxine		
	Ethanol	Acetaldehyde	Acetate	Ethanol	Acetaldehyde	Acetate
3	15.9 ± 0.6	24.4 ± 1.4	59.6 ± 0.8	77.8 ± 0.6	9.9 ± 0.7	12.5 ± 0.8
7.5	0.54 ± 0.04	23.9 ± 2.7	75.5 ± 2.8	58.8 ± 0.6	28.4 ± 0.8	12.79 ± 0.4
12	0.73 ± 0.01	18.2 ± 2.8	81.1 ± 2.9	37.1 ± 4.3	42.3 ± 2.7	20.7 ± 2.1
24	0.32 ± 0.17	16.9 ± 2.8	82.7 ± 3.0	32.6 ± 5.3	40.4 ± 4.3	27.1 ± 0.9
30	0.28 ± 0.09	15.5 ± 1.7	84.2 ± 1.8	32.6 ± 5.8	38.8 ± 5.1	28.1 ± 0.8

Note: $p \leq 0.05$.

Table 3

The change of the maximum amount (Q_{max} , % of the injected dose) and the excretion constants (k_{ex} , h^{-1}) of the excreted ethanol and its metabolites after its single introduction (control) and on the background of the preliminary introduction of metadoxine (test)

Introduction of ethanol (control)		
	Q_{max}	k_{ex} , h^{-1}
The total metabolites of ethanol	29.8 ± 4.7	0.32 ± 0.05
Ethanol	6.3 ± 0.6	0.42 ± 0.38
Acetaldehyde	0.6 ± 0.2	0.37 ± 0.14
Acetate	19.9 ± 3.1	0.27 ± 0.04
Introduction of ethanol after preliminary introduction of metadoxine (test)		
The total metabolites of ethanol	47.4 ± 4.9	0.12 ± 0.01
Ethanol	38.5 ± 4.8	0.13 ± 0.02
Acetaldehyde	0.7 ± 0.2	0.09 ± 0.02
Acetate	8.5 ± 0.7	0.076 ± 0.006

Note: $p \leq 0.05$.

process of ethanol elimination has not been completely elucidated. The elimination rate of ethanol may increase as a result of activation of the primary metabolism of ethanol in the gastrointestinal tract, intensification of the hepatic blood flow, induction of the synthesis of alcohol oxidation enzymes in the liver or re-oxidation of NADH. The latest mechanism deserves the greatest attention. The intensity of the reoxidation NAD(P)H process is a limited element determining the rate of any dehydrogenase reaction, including metabolism of ethanol to acetaldehyde followed by formation of acetic acid. The functioning of

these enzymes is limited by the presence and availability of the oxidized form of NAD^+ . An excess of protons in alcohol intoxication does not allow the NAD/NADH system to transport all of them in the chain of biological oxidation enzymes. In this situation, the catalytic activity of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase is high, but their actions are blocked. To accelerate the oxidation of ethanol and acetaldehyde the efficiency of NAD/NADH turnover must be increased. There is information [8] that metadoxine under conditions of alcohol intoxication can maintain the normal ratio of $NAD^+/NADH$ in cells,

and hence the necessary dehydrogenase activity, thus providing a high rate of ethanol biotransformation.

On the other side, such difference is explained by acceleration of acetate disposal (its inclusion in the energy and plastic metabolism), whereby its quantity excreted with the urine significantly decreases. By feedback acetate oxidation leads to the increased amounts of NADH and NADPH (and increase in the ratio of $NADPH/NADP^+$), which in turn, reduces the activity of alcohol dehydrogenase, and increases the amount of unmetabolized ethanol. It is observed in the experiment.

These mechanisms prevent development of ketosis and metabolic acidosis in acute alcohol intoxication. The increased rate of ethanol elimination is accompanied with the accelerated reduction of intoxication and the toxic effect.

CONCLUSIONS

Based on the data obtained it can be concluded that the prior introduction of metadoxine accelerates the metabolic degradation of ethanol and its metabolites, which appearance and accumulation are responsible for development of the toxic effect of alcohol. These results allow considering the further study of the possible use of the drug to be promising for prevention of acute alcohol intoxication.

REFERENCES

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. А.В. Стефанова. – К.: Вид-дім «Авіценна», 2002. – 527 с.
2. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова М.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин. – К.: Авіценна, 2002. – 156 с.
3. Плохинский Н.А. Биометрия. 2-е изд. – М.: Изд-во МГУ, 1970. – 367 с.
4. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. – М.: Медицина, 1980. – 423 с.
5. Сухарева Г.В. Алкогольная болезнь печени // Гастроэнтерол. – 2003. – Т. 5, №3. – С. 26-27.
6. Addolorato G., Ancona C., Capristo E., Gasbarrini G. Metadoxine in the treatment of acute and chronic alcoholism: a review // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2003. – Vol. 16. – P. 207-214.
7. Biochemical Nomenclature and Related Documents. 2nd ed. – Portland Press, 1992. – P. 269-271.
8. Calabrese V., Carlino S., Chinnici V. et al. // Revista Italiana di Alcolologia. – 1986. – Vol. 5. – P. 44-49.

9. *Ethanol and the liver mechanisms and management / Ed. by D.I.N.Sherman, V.Preedy, R.R.Watson. – N.Y.: Taylor & Francis, 2002. – 689 p.*
10. *Ink S.L., Henderson L.M., Henderson O. Vitamin B₆ metabolism // Annu. Rev. Nutr. – 1984. – Vol. 4 (1). – P. 455-470.*
11. *Krahenbuhl S., Brauchli Y., Kummer O. et al. Acute liver failure in two patients with regular alcohol consumption ingesting paracetamol at therapeutic dosage // Digestion. – 2007. – Vol. 75. – P. 232-237.*
12. *Lieber C.S. Hepatic metabolic and toxic effects of ethanol // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1991. – Vol. 15. – P. 573-592.*
13. *Marco C.A., Kelen G.D. Acute intoxication // Emerg. Clin. North. Am. – 1990. – Vol. 8. – P. 731-748.*
14. *Vonghia L., Leggio L., Ferrulli A. et al. Acute alcohol intoxication // Eur. J. Intern. Med. – 2008. – Vol. 19 (8). – P. 561-567.*
15. *Witschi A. The systemic availability of oral glutathione // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1992. – Vol. 43 (6). – P. 667-669.*

РЕГУЛЮВАННЯ МЕТАДОКСИНОМ ЕЛІМІНАЦІЇ ЕТАНОЛУ І ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ З ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ

М.Я.Головенко, О.В.Карпова, І.Ю.Борисюк

Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України

Ключові слова: *метадоксин; етанол; ацетальдегід; ацетат; радіологічний аналіз*

Розробка патогенетичної терапії гострих отруєнь етанолом представляє безперечний інтерес, так як такі інтоксикації нерідко супроводжуються важким перебігом і високою летальністю. З огляду на особливості патологічної дії етанолу, актуальним у лікуванні пацієнтів є застосування препаратів, що володіють комплексним нейро- та гепатопротекторним ефектами. У зв'язку з цим продовжуються пошуки нових лікарських агентів, які мають широкий спектр фармакологічної активності та економічну доступність. Об'єктом уваги дослідників тривалий час залишається хімічна сполука піридоксин-L-2-піролідон-5-карбоксилат (метадоксин). На теперішній час накопичилася велика кількість експериментальних даних, що свідчать про різноманітний фармакологічний профіль дії препарату (антиоксидантний, антистеатозний, протизапальний, антифібротичний, нейротропний). У зв'язку з проблемою, що обговорюється, для нас становить інтерес ще один вид дії метадоксину – дезінтоксикаційний. Тому метою даної роботи стало дослідження впливу метадоксину на швидкість екскреції етанолу та його метаболітів у білих щурів при профілактичному одноразовому введенні препарату. Критерієм оцінки ефективності процесу були обрані показники екскреції ацетальдегіду, ацетату і незміненого етанолу з сечею та калом. Екскреція етанолу легенями і потовими залозами не вивчалась через мізерно малий вклад даних шляхів виведення в процеси елімінації етилового спирту. Встановлено, що метадоксин, введений щурам внутрішньоочеревинно в дозі 200 мг/кг за 30 хв до введення етанолу (перорально в дозі 1 г/кг), прискорює швидкість елімінації етанолу та його метаболітів (ацетальдегіду та ацетату).

РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАДОКСИНОМ ЭЛИМИНАЦИИ ЭТАНОЛА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ ИЗ ОРГАНИЗМА КРЫС

Н.Я.Головенко, О.В.Карпова, И.Ю.Борисюк

Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины

Ключевые слова: *метадоксин; этанол; ацетальдегид; ацетат; радиологический анализ*

Разработка патогенетической терапии острых отравлений этанолом представляет несомненный интерес, так как такие интоксикации нередко сопровождаются тяжелым течением и высокой летальностью. Учитывая особенности патологического действия этанола, актуальным в лечении пациентов является применение препаратов, обладающих комплексным нейро- и гепатопротекторным эффектами. В связи с этим продолжают поиски новых лекарственных агентов, обладающих широким спектром фармакологической активности и экономической доступностью. Объектом внимания исследователей длительное время остается химическое соединение пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат (метадоксин). В настоящее время накопилось большое число экспериментальных данных, свидетельствующих о разнообразном фармакологическом профиле действия препарата (антиоксидантное, антистеатозное, противовоспалительное, антифибротическое, нейротропное). В связи с обсуждаемой проблемой для нас представляет интерес еще один вид действия метадоксина – дезинтоксикационный. Поэтому целью данной работы стало исследование влияния метадоксина на скорость экскреции этанола и его метаболитов у белых крыс при профилактическом однократном введении препарата. Критерием оценки эффективности процесса были выбраны показатели экскреции ацетальдегида, ацетата и неизмененного этанола с мочой и калом. Экскреция этанола легкими и потовыми железами не изучалась ввиду ничтожно малого вклада данных путей выведения в процессы элиминации этилового спирта. Установлено, что метадоксин, введенный крысам внутрибрюшинно в дозе 200 мг/кг за 30 мин до введения этанола (перорально в дозе 1 г/кг), ускоряет скорость элиминации этанола и его метаболитов (ацетальдегида и ацетата).

Address for correspondence:

86, Luistdorfskaia doroha, 65080, Odessa.

Tel. (48) 765-94-02. E-mail: borisyuk_kaynova@mail.ru.

A.V.Bogatsky Physico-Chemical Institute of NAS of Ukraine

Received in 04.04.2016

UDC 616.441-008.61:582.272:615.25

THE STUDY OF THE ANTIGOITROGENIC EFFECT OF THE EXTRACT FROM *LAMINARIA* ON THE MODEL OF MERCAZOLILUM-INDUCED HYPOTHYROIDISM

V.O.Orlova, V.M.Kravchenko, O.A.Scherbak, V.A.Georgiyants,
I.M.Vladymyrova*

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

Key words: extract from Laminaria; thyroid gland; mercazolilum hypothyroidism; thyroid hormones

The paper presents the results of the experimental study of the effect of the aqueous extract from Laminaria on the thyroid function compared to Iodomarin on the model of mercazolilum-induced hypothyroidism. It has been found that the extract from Laminaria reveals the antigoitrogenic effect determined by measuring the weight of the thyroid gland, and it exceeds the effect of Iodomarin. Introduction of the extract from Laminaria and Iodomarin does not lead to recovery of the thyroid hormone level in the blood, which is significantly reduced in experimental animals with mercazolilum-induced hypothyroidism. However, taking into account the stimulating effect previously determined on the hormone-synthetic function of the thyroid gland in intact animals the marked antigoitrogenic effect revealed on the model of experimental hypothyroidism, and improvement of thyroid hormone level at the end of the experiment give grounds to conclude about the thyroid-stimulating effect of the aqueous extract from Laminaria under study.

The most common non-infectious human diseases are those associated with iodine deficiency. According to the World Health Organization (WHO) 30% of the world's population is at risk of iodine deficiency disorders. About 700 million people have an increased thyroid gland (endemic goiter) because of iodine deficiency. Environmental deterioration also affects the prevalence of goiter epidemic. It is known that many anthropogenic environmental factors have a marked antithyroid effect, and therefore, the goitrogenic effect. The problem of iodine deficiency continues to be relevant in Ukraine [9].

Resistant and prolonged iodine deficiency is in appearance of a number of iodine deficiency disorders of the thyroid gland (diffuse and nodular goiter, hypothyroidism), miscarriage, perinatal mortality, physical and mental deficiency in children, endemic cretinism, etc.

Medical and social significance of hypothyroidism cannot be overestimated. It depends not only on its prevalence in the population and the tendency to further increase of the number of patients, but the fact that the hypofunction of the thyroid gland (TG) leads to various organ and neuropsychiatric disorders, decreased lifeware, etc. [11].

The primary method of prevention of these diseases is the use of iodine-treated salt, bread, and the main treatment is to control iodine deficiency using drugs, including herbal formulations [7].

Today in Ukraine among the registered drugs for prevention and treatment of iodine deficiency disorders are only products based on potassium iodide in the form of tablets, among them the larger market segment is occupied by drugs of foreign manufacturers, in particular Germany and the United States [2]. Therefore, development of new drugs for correction

of the thyroid hypofunction remains a pressing problem of modern medicine and pharmacy.

The search and study of herbal substances with thyroid-stimulating properties, development of dosage forms and creation of drugs on their basis are carried out in the National University of Pharmacy. The studies of the extract from *Laminaria* conducted allowed revealing the thyroid-stimulating effect in intact animals [3].

The aim of this work was to study the effect of the aqueous extract from *Laminaria Saccharina* on the thyroid function in experimental hypothyroidism.

Materials and Methods

Manipulations with animals of the experimental vivarium were performed according to the national "General ethical principles of animal experimentation" (Ukraine, 2001), which are consistent with the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) [6].

The animals were kept under standard vivarium conditions with natural light, diet recommended

V.O.Orlova – external PhD candidate of the Human Physiology and Anatomy Department of the National University of Pharmacy (Kharkiv)

I.M.Vladymyrova – Candidate of Pharmacy, assistant professor of the Department of Quality, Standardization and Certification of Medicines of the Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy (Kharkiv)

Table 1

Dynamics of the body weight (g) in rats during the experiment

Group	Statistical index	Day of the experiment				
		Start of the experiment	12-th	19-th	26-th	33-d
Intact control (IC)	n	6	6	6	6	6
	\bar{x}	118.67	156.67* [‡]	171.67	177.50	186.33* ^{‡,###}
	$\pm S_{\bar{x}}$	7.92	6.67	4.77	4.61	4.59
Control pathology (CP)	n	10	10	10	10	10
	\bar{x}	115.63	144.00* [‡]	171.00	177.50	161.00* ^{‡,###}
	$\pm S_{\bar{x}}$	6.30	6.27	6.00	2.83	5.42
Mercazolilum + extract from <i>Laminaria</i>	n	10	10	10	10	10
	\bar{x}	120.00	153.00* [‡]	173.50	176.88	194.00* ^{‡,###}
	$\pm S_{\bar{x}}$	8.40	7.75	6.63	8.13	6.86
Mercazolilum + Iodomarin	n	10	10	10	10	10
	\bar{x}	124.38	159.00* ^{‡,###}	178.50	186.25	188.00* ^{‡,###}
	$\pm S_{\bar{x}}$	6.64	5.47	5.73	6.66	5.87

Notes:

- 1) * – statistically significant differences compared to the beginning of the experiment;
- 2) ** – statistically significant differences from the group of CP;
- 3) [‡] p<0.05; ^{##} p<0.01; ^{###} p<0.001.

for this type of animal and drinking regimen *ad libitum*.

Thirty-six rats weighting 115-125 g were used in the experiment. Animals were randomly divided into 4 groups: group 1 – intact control (IC); group 2 – animals treated with mercazolilum (1-methyl-2-merkaptomidazol of the Pharmaceutical company “Zdorovye”, Ltd., Ukraine) in the dose of 0.01 g/100 g of the body weight of the active ingredient *per os* in 10% starch for 33 days – the group of control pathology (CP) [5]; group 3 – animals treated with the extract from *Laminaria* (an aqueous residue obtained by complex processing of *Laminaria* thalli) *per os* in the dose of 1 ml/100 g of the body weight from 13 to 33 day of the experiment (21 days); group 4 – animals treated with Iodomarin 100 (Berlin-Chemie AG, Germany) in the dose of 20 µg of iodine/100 g of the body weight.

Animals were weighed on an empty stomach on the 12th, 19th, 26th and 34th days of the experiment. After 12 days the tail vein blood from the part of the experimental animals was taken for determination of serum thyroid hormones.

The animals were sacrificed from the experiment by rapid decapitation. During the autopsy the blood samples were collected in rats, thyroid gland (TG), thymus, spleen, adrenals, testes, ventral portion of the prostate were selected and weighed.

The serum concentration of thyroid hormones – thyroxine (T₄) and triiodothyronine (T₃) was detected by ELISA using commercial kits.

The statistical analysis of the results was carried out using analysis the Excel 2007 software package. The data obtained are presented as the mean (\bar{x}), its error ($\pm S_{\bar{x}}$). The null hypothesis concerning the absence of difference between groups was checked using parametric methods (using Student t-test) [4, 8]. In the case of multiple comparisons, the null hypothesis was checked using Q-criterion of Dunn [4]. Differences between groups were considered to be significant at the level of statistical significance accepted as p<0.05.

Results and Discussion

Mercazolilum is a known thyreostatic, which mechanism of ac-

tion is in blocking the thyroid hormone synthesis on the level of interaction between mono- and diiodothyrosine and inhibiting the process of tyrosine iodination of thyroglobulin fragments. In addition, mercazolilum application leads to changes in the immune status that are evident in antithyroid antibody titre reduction, improvement of T-lymphocyte-suppressors. In the experiments previously conducted it was shown that the content of albumin and immunoglobulins of all classes in the blood decreased in animals treated with this thyreostatic [1].

In our study the weight of animals treated with mercazolilum after 12 days statistically significant increased compared to the baseline (Tab. 1). At the same time there was the weight gain in animals from the group of the intact control. At the end of the experiment (day 33) the body weight of rats from group 2 (CP) was lower than in group 1 (IC) by 13.8%. This result may be manifestation of the lack of thyroid hormones (T₃ and T₄) in animals caused by mercazolilum. It is also well known that along with iodine-containing

Table 2

The absolute weight of organs in rats from different groups

Indicator	Statistical index	Intact control	Control pathology	Mercazolilum + extract from <i>Laminaria</i>	Mercazolilum + Iodomarin
Thyroid gland, mg	n	6	10	10	10
	x	0.023	0.075* ^{*,***}	0.025** ^{*,***}	0.042* ^{**,***}
	±S _x	0.002	0.004	0.002	0.003
Thymus, mg	n	6	10	10	10
	x	0.388	0.267	0.294	0.271
	±S _x	0.040	0.019	0.020	0.020
Spleen, mg	n	6	10	10	10
	x	0.986	0.664	0.676	0.686
	±S _x	0.155	0.073	0.061	0.029
Adrenal glands, mg	n	6	10	10	10
	x	0.038	0.031	0.032	0.035
	±S _x	0.004	0.002	0.002	0.001
Testes, mg	n	6	10	10	10
	x	2.869	2.976	2.807	2.685
	±S _x	0.085	0.104	0.041	0.185
Prostate, mg	n	6	10	10	10
	x	0.344	0.391	0.282* ^{*,#}	0.423
	±S _x	0.033	0.027	0.020	0.044

Notes:

- 1) * – statistically significant differences from the group of IC;
- 2) ** – statistically significant difference from the group of CP;
- 3) # p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001.

thyroid hormone deficiency the growth hormone deficiency, which secretion is related to the level of thyroid hormones, develops.

Autopsy showed that the thyroid weight increased by 226.1% in animals with hypothyroidism on the 33rd day compared to the control (p<0.001), i.e. the evident goitrogenic effect of mercazolilum was observed. In addition, this group of animals had a marked decrease of the thymus and spleen weight compared to those of the intact control group. It is consistent with the literature data concerning the effects of a thyreostatic on the immune system. Other changes in the mass of the examined organs were not found (Tab. 2).

The body weight in the group of animals treated with the extract from *Laminaria* increased by 13.4% (p<0.05) at the end of the experiment compared to the control and intact groups of animals. In autopsy it was found that the weight of

the thyroid gland in rats significantly decreased (by 3 times) when compared to animals treated with mercazolilum alone and did not differ from that of the intact control, i.e. the extract from *Laminaria* prevented development of the goitrogenic effect of mercazolilum.

In addition, a slight increase in the weight of the thymus and spleen (10.1% and 1.8%, respectively) was also observed in this group of rats compared to the control pathology. It may indicate a positive tendency of the effect of the extract from *Laminaria* on this indicator. However, the decrease in the weight of prostate (27.9%) was registered. The results obtained need further studies.

The effect of the reference drug Iodomarin used to prevent thyroid disease with insufficient iodine (i.e. diffuse nontoxic goiter, diffuse euthyroid goiter) also resulted in preventing the growth of the thyroid gland weight com-

pared to the group of the experimental animals treated with mercazolilum alone. The thyroid gland weight increased by 82.6% compared to 226.1% in the control group of animals. It should be noted that this effect of Iodomarin was less prominent than the same effect of the extract from *Laminaria* (Tab. 2). At the end of the experiment the weight gain in rats treated with Iodomarin was less than in the group of animals treated with the aqueous extract from *Laminaria* under study (17.8% and 20.5%, respectively).

Changes in the thymus and spleen weight in the group of rats treated with Iodomarin were similar to those observed in rats from group 3. Only the prostate weight increased by 8.2% compared to the animals of group 2 and by 23% compared to the control group.

When measuring the concentration of iodine-containing thyroid hormones it was found that

Table 3

The concentration of iodine-containing thyroid hormones in the blood serum of rats from different groups

Indicator	Statistical index	Intact control	Control pathology		Mercazolilum + extract from <i>Laminaria</i>	Mercazolilum + Iodomarin
			Day 12	Day 33		
Thyroxine, nmol/L	n	6	10	10	10	10
	\bar{x}	57.47	32.61 ^{*,#}	25.89 ^{*,###}	35.52 ^{*,##}	31.73 ^{*,##}
	$\pm S_x$	5.45	7.12	1.97	3.12	2.49
Triiodothyronine, nmol/L	n	6	10	10	10	10
	\bar{x}	2.69	1.81 ^{*,#}	1.99 ^{*,#}	2.43 ^{*,#}	2.22
	$\pm S_x$	0.31	0.10	0.21	0.17	0.17
T ₃ /T ₄ , units	n	6	10	10	10	10
	\bar{x}	0.05	0.04	0.08 ^{*,#}	0.07	0.07
	$\pm S_x$	0.00	0.00	0.01	0.01	0.02

Notes:

- 1) * – statistically significant differences from the group of IC;
- 2) ** – statistically significant difference from the group of CP;
- 3) # p<0.05; ## p<0.01; ### p<0.001.

already in 12 days of treatment with mercazolilum (simulation of experimental hypothyroidism) the level of T₄ and T₃ was significantly lower (by 43.3 and 32.7%, respectively, p<0.05) than in intact animals (Tab. 3).

At the end of the experiment (day 33) the level of hormones remained lower (T₄ – by 55.0%; p<0.001 and T₃ – 26.0%; p<0.01) compared to the intact control. The ratio T₃/T₄ representing the character of deiodination in peripheral tissues changed from 0.05 to 0.08. It exceeds the reference values almost by 1.6 times. These data confirm correctness of the experiment in creating the model of mercazolilum-induced hypothyroidism.

The levels of thyroxin and triiodothyronine in serum increased by 37.2% (p<0.01) and 22.1% (p<0.05), respectively, in animals of group 3 compared to hypothyroidism-induced animals, but remained lower compared to the intact group of rats at the end of the experiment (day 33). The ratio of T₃/T₄ decreased slightly from 0.08 to 0.07. The aqueous extract from *Laminaria* did not fully re-

store the synthesis of thyroid hormones in animals with mercazolilum-induced hypofunction despite its evident antioitrogenic effect.

The similar results were obtained in the group of animals treated with the reference drug Iodomarin (group 4). The concentrations of T₄ and T₃ increased by 22.6% (p<0.01) and 11.6%, respectively. Therefore, Iodomarin was inferior to the extract from *Laminaria* by the specific effect on the thyroid gland.

This effect can be explained by short-term introduction of the extract from *Laminaria* studied and the reference drug Iodomarin, dose and the mechanism of experimental hypothyroidism development. It was determined that mercazolilum revealed a strong inhibiting action on the biosynthesis of thyroid hormones (group 2 of the experimental animals). Probably the extract from *Laminaria* as a prophylactic agent would prevent development of the iodine deficiency state and promote earlier restoration of the hormone-synthetic function of the gland. Elucidation of the mechanisms of the thyroid-

stimulating effect on the thyroid gland requires further research.

CONCLUSIONS

1. On the model of mercazolilum-induced hypothyroidism the extract from *Laminaria* in the dose of 1 ml/100 g of the body weight shows the antioitrogenic effect (prevention of the thyroid weight increase), which exceeds the effect of the reference drug Iodomarin.

2. The extract from *Laminaria* and Iodomarin in our experiments does not show complete recovery of the thyroid hormone production function (by the level of thyroid hormones in the blood serum) in rats with mercazolilum-induced hypothyroidism compared to intact animals. However, increase of the level of thyroxin and triiodothyronine is observed in animals treated with extract from *Laminaria* by 37.2% and 22.1%, respectively. When using Iodomarin the increased concentrations of T₄ by 22.6% and T₃ – by 11.6% were observed.

3. The thyroid-stimulating effect of the aqueous extract from *Laminaria* studied exceeds the effect of the reference drug Iodomarin.

REFERENCES

1. Бондарь Т.Н. // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна. Сер. Біологія. – 2009. – №878, вип. 10. – С. 102-108.
2. Владимірова І.М., Георгіянци В.А. // Фармац. часопис. – 2010. – №4. – С. 90-93.
3. Владимірова І.М., Кравченко В.М., Георгіянци В.А. // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, №3. – С. 67-69.
4. Гланц С.А. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В.Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, №1. – С. 142-145.
7. Кваченюк А.Н., Кваченюк Е.Л. // Врачебное дело. – 2012. – №3-4. – С. 1-4.
8. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов. – М.: Высш. шк., 1990. – 352 с.
9. Проблема йододифіциту в Україні [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://medstrana.com/articles/300/>
10. Constantinou K., Marigoula M., Valcana T. // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2005. – Vol. 278. – P. 93-1005.
11. Ordooei M., Mottaghipisheh H., Fallah R., Rabiee A. // Iran J. Child Neurol. – 2014. – Vol. 8 (4). – P. 28-32.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИЗОБОГЕННОГО ЕФЕКТУ ЕКСТРАКТУ ЛАМІНАРІЇ НА МОДЕЛІ МЕРКАЗОЛІЛОВОГО ГІПОТИРЕОЗУ

В.О.Орлова, В.М.Кравченко, О.А.Щербак, В.А.Георгіянци, І.М.Владимірова*

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

Ключові слова: екстракт ламінарії; щитоподібна залоза; мерказоліловий гіпотиреоз; тиреоїдні гормони

Представлені результати експериментального вивчення впливу водного екстракту ламінарії на функцію щитоподібної залози в порівнянні з йодомарином на моделі мерказолілового гіпотиреозу. Встановлено, що екстракт ламінарії виявляє антизобогенний ефект, визначений за результатами вимірювання маси щитоподібної залози, який перевершує ефект йодомарину. Введення екстракту ламінарії і йодомарину не приводить до відновлення рівня тиреоїдних гормонів у крові, який значно знижується на тлі експериментального гіпотиреозу. Але, враховуючи раніше встановлений стимулювальний вплив на гормоносинтезуючу функцію щитоподібної залози в інтактних тварин, виявлений виразний антизобогенний ефект на моделі експериментального гіпотиреозу та визначене підвищення рівня тиреоїдних гормонів у кінці експерименту дають підставу зробити висновок про тиреоїдстимулювальний ефект досліджуваного водного екстракту ламінарії.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИЗОБОГЕННОГО ЭФФЕКТА ЭКСТРАКТА ЛАМИНАРИИ НА МОДЕЛИ МЕРКАЗОЛИЛОВОГО ГИПОТИРЕОЗА

В.А.Орлова, В.Н.Кравченко, Е.А.Щербак, В.А.Георгіянци, И.Н.Владимірова*

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

Ключевые слова: экстракт ламинарии; щитовидная железа; мерказолиловый гипотиреоз; тиреоидные гормоны

Представлены результаты экспериментального изучения влияния водного экстракта ламинарии на функцию щитовидной железы в сравнении с йодомарином на модели мерказолилового гипотиреоза. Установлено, что экстракт ламинарии имеет антизобогенный эффект, определенный по результатам измерения массы щитовидной железы, который превышает эффект йодомарина. Введение экстракта ламинарии и йодомарина не приводит к восстановлению уровня тиреоидных гормонов в крови, который значительно снижается при экспериментальном гипотиреозе. Но, учитывая ранее установленное стимулирующее влияние на гормонсинтетическую функцию щитовидной железы у интактных животных, выявленный выраженный антизобогенный эффект на модели экспериментального гипотиреоза и определенное нами повышение уровня тиреоидных гормонов в конце эксперимента дают основание сделать вывод о тиреоидстимулирующем действии исследуемого водного экстракта ламинарии.

Address for correspondence:

12, Kulykivska str., Kharkiv, 61002, Ukraine.

Tel. (57) 706-30-73. E-mail: scherbak_al@bk.ru.

National University of Pharmacy

Received in 12.07.2016

UDC 615.275.3:615.454.14:616.72-009.7:616-08-031.84

THE STUDY OF EFFECTS OF “CHONDROLIFE” COMBINED CREAM-GEL IN THE SPONTANEOUS PAIN SENSITIVITY EXPERIMENT

S.K.Shebeko, S.M.Zimin

National University of Pharmacy

Key words: osteoarthritis; glucosamine; chondroitine; local therapy; pain; analgesimetry

The leading areas of pathogenetic treatment of osteoarthritis include: modulation of inflammation, regulation of metabolism of chondrocytes and stimulation of the cartilage synthesis. Relief of pain is another no less important aspect of the therapy. Today, along with the regular use of drugs the treatment of the articular syndrome in osteoarthritis focuses on the local therapy, including the use of ointments and gels. The aim of this work was to study the analgesic action of the original cream-gel under the conditional name “Chondrolife” containing glucosamine hydrochloride, chondroitin sulphate, camphor and menthol. The antinociceptive effect of “Chondrolife” cream-gel compared to the reference drugs “Chondroxide®” gel and “Diclac gel®” was studied when externally applied on the model of carrageenan-induced acute gonarthrosis in rats by the impact to the severity of spontaneous pain using an Incapacitance Tester MkV (“Linton Instrumentation”, Great Britain). “Chondrolife” cream-gel has shown a significantly better antinociceptive effect compared to the reference drug “Chondroxide®” gel and is not inferior “Diclac gel®” by the antinociceptive activity on the 6th hour (in 1 hour after applying the drugs under study). Although on the seventh hour the activity (in 2 hours after applying the drugs under study) of “Chondrolife” cream-gel gradually reduces and is slightly inferior the activity of “Diclac gel®”, it is likely higher than that of “Chondroxide®” gel. It allows continuing our study of “Chondrolife” combined cream-gel as a chondroprotective analgesic agent for local application.

According to various studies the frequency of pain in the knee joints in the presence of radiographic osteoarthritis ranged from 40 to 80%, and increase in the frequency of pain was observed in people aged over 50 years [1, 13].

According to the current data the main directions of pathogenetic treatment of osteoarthritis (OA) include: modulation of inflammation, regulation of metabolism of chondrocytes and stimulation of the cartilage synthesis [15]. Relief of pain is another no less important aspect of therapy since the overwhelming number of OA patients suffers from chronic pain [5].

Experts of the European Anti-rheumatic League (EULAR) and the American Association of Rheumatology (OARSI) have developed recommendations for treating OA, which include non-pharmacological, pharmacological and surgical treatments [8]. There are 3 main principles of OA treatment: pain

relief, removal of inflammation, further delayed cartilage degeneration [11].

All drug treatments of OA are divided into 3 main groups: rapid acting symptom-modifying drugs (simple analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioid analgesics, intraarticular injections of glucocorticoids, transdermal drug forms); Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis (SYSADOA) (chondroitin sulphate, glucosamine sulphate, piascledine, drugs of hyaluronic acid) [8, 11].

Therapy of OA is a long, almost life-long process, and a special attention should be paid to the effective and safe use of drugs [9]. SYSADOA combine all the necessary qualities for long-term rehabilitation. Monotherapy with SYSADOA is recommended in the non-acute condition. It is recommended to combine SYSADOA with NSAIDs when the pain syndrome exacerbates since the analgesic action of the last develops much faster. The combined use can reduce the

dose of NSAIDs, thus preventing a number of undesirable side effects [10, 12].

Today, along with the regular use of drugs the treatment of the articular syndrome in osteoarthritis focuses on the local therapy, including the use of ointments and gels [14]. The preference should be given to the local treatment over the systemic therapy, especially in case of a mild or moderate pain, and when only a few joints are involved [13].

Inclusion of the local therapy in the complex of therapeutic measures in OA has a number of advantages: a purposeful effect on the main inflammatory focus (the most affected joints) and reduction of the need for prescribed drugs with a negative impact on the condition of the gastrointestinal tract, cardiovascular and nervous systems, etc. The latest OARSI recommendations for OA therapy regulate the use of different groups of drugs, including local NSAIDs [15].

The aim of this work was to study the analgesic action of the original cream-gel under the conditional name “Chondrolife” with

the following composition: glucosamine hydrochloride – 5.0 g, chondroitin sulphate – 5.0 g, camphor – 3.2 g, menthol – 0.5 g, excipients – up to 100 g. “Chondroxide®” gel (manufactured by Nizhpharm-STADA, Russia) containing 5% of chondroitine sulphate and “Diclac gel®” (manufactured by Sandoz AG, Slovenia) containing 5% of diclofenac sodium were chosen as reference drugs.

Materials and Methods

The antinociceptive effect of “Chondrolife” cream-gel compared to the reference drugs “Chondroxide®” gel and “Diclac gel®” was studied when externally applied on the model of carrageenan-induced acute gonarthrititis in rats by the impact to the severity of spontaneous pain using an Incapacitance Tester MkV (“Linton Instrumentation”, Great Britain) [2].

The study used 40 white non-linear rats of both sexes weighing 170-180 g, they were kept in the vivarium of the Central Research Laboratory of the NUPh on a standard food and water diet in accordance with the current regulations [4]. The experiment was performed in full compliance with the requirements of the Commission on Bioethics of the NUPh and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes [7].

Animals were divided into four experimental groups in the following way: Group 1 – animals with experimental gonarthrititis without treatment (control pathology); Group 2 – animals receiving “Chondrolife” cream-gel in the dose of 50 mg per an animal; Group 3 – animals receiving “Chondroxide” gel in the similar dose of 50 mg; Group 4 – animals receiving “Diclac gel®” in the same dose of 50 mg.

To remove hair from the skin of the knee joint and induce inflammation of the joint the rats were subjected to anesthesia using intraperitoneal injection of phe-

nobarbital in the dose of 40 mg/kg. After the onset of anesthesia the areas of both knee joints were depilated using a depilatory cream. Depilation has advantages over shaving as it does not damage the skin, which, in its turn, is important when using medications of the local action, especially those that contain NSAIDs.

To induce acute gonarthrosis 25 µl of 2% solution λ-carrageenan (Sigma, USA) was injected in the right knee. In 5 hours after inducing the disease the samples of the drugs under study were once applied to all animals on both hind limbs as skin applications in the doses of 50 mg per an animal with fully rubbing them to prevent self-lick of the drug by animals. Within 5 days before the experiment all animals were kept in the holding chamber of the apparatus to reduce the signs of stress and improve the measurement accuracy during the experiment.

Development of spontaneous pain in animals with carrageenan-induced acute gonarthrititis and distribution of the load on the hind limbs were studied using an Incapacitance Tester MkV (“Linton Instrumentation”, Great Britain). Measurement of the intensity of the spontaneous pain reaction was performed in 1 and 2 hours after application of the gels under study. For this purpose, each animal was placed into the fixing chamber of the tester and left there for 5 min to acclimatize until the animal adapted and took a comfortable position. The rat’s hind limbs should be at plates of the loading device separately, and fore limbs on the sloping front wall of the chamber. Thus, the entire weight of the animal was redistributed through the hind limbs on the weight sensors of the tester. Redistribution of the body weight was measured three times with an interval of 5 seconds, and the average of the body weight falling on the right and left limb separately was recorded. This test allowed assessing the severity of pain in the in-

jured paw by the nature of distribution of the weight on the hind limbs at a fixed position of the animal in the chamber. Data on distribution of the weight on the right and left limb (g) were calculated as a percentage of the total weight of animals using the formula:

$$ID = \frac{MRL}{MRL + MLL} \times 100,$$

where ID – is the index of disability (%);

MRL – is the body weight of the animal distributed to the right (affected) limb;

MLL – is the weight of the animal distributed to the left (healthy) limb.

The analgesic activity (AA) was calculated according to the ability of the drugs under study to decrease of the spontaneous pain in the experimental animals. It was determined by increase of ID in animals of the experimental groups compared to the control pathology group. The analgesic activity was calculated according to the following formula:

$$AA = \frac{ID - ID_{cg}}{ID_{cg}} \times 100\%,$$

where AA – is the analgesic activity;

ID_{cg} – is the index of disability in the experimental group of animals with the control pathology;

ID – is the index of disability in the experimental group of animals treated with the gels under study.

Statistic processing of the results obtained was performed by the methods of variation statistics using Student t-test and non-parametric methods for analysis (Mann-Whitney U Test) with STATISTICA 7.0 and MS Excel 2007 PC software.

Results and Discussion

In the intact animals distribution of the weight on the right and left limbs was in the range of 50:50% of the body weight, and the pain that spontaneously developed in animals with acute carrageenan-induced gonarthrititis was

Table

The effect of “Chondrolife” cream-gel on the spontaneous pain reaction on the model of carrageenan-induced acute gonarthrosis in rats

Conditions of the experiment	n	Index of disability, ID (%)	Analgesic activity, AA (%)
On the 6 th hour of the experiment (in 1 hour after applying the drugs under study)			
Control pathology	10	73.9±1.8	-
“Chondrolife” cream-gel	10	53.4±2.0 ^{**}	27.74±0.53 ^{**/**}
“Chondroxide [®] ” gel	10	68.7±1.6 ^{***}	7.04±0.36
“Diclac gel [®] ”	10	55.4±2.4 ^{**}	25.04±0.63 ^{**}
On the 7 th hour of the experiment (in 2 hours after applying the drugs under study)			
Control pathology	10	70.7±1.6	-
“Chondrolife” cream-gel	10	60.4±2.0 ^{**}	14.57±0.47 ^{**/**}
“Chondroxide [®] ” gel	10	66.4±2.0 ^{***}	6.08±0.71
“Diclac gel [®] ”	10	53.6±2.4 [*]	24.19±0.65 ^{**}

Notes:

- 1) * – deviation is significant compared to control, $p < 0.05$;
- 2) ** – deviation is significant compared to the reference drug «Chondroxide[®]» gel, $p < 0.05$;
- 3) *** – deviation is significant compared to the reference drug “Diclac gel[®]”, $p < 0.05$;
- 4) n – is the number of animals in the group.

accompanied with decrease in the load on the affected limb in animals of all experimental groups with more active use of the intact limb [15].

The results of studying the analgesic activity of the drugs under research are presented in Table.

Animals in the control pathology group (with carrageenan-induced gonarthrosis and without treatment) kept 73.9% of their own weight by the intact limb in 6 hour after modelling of pathology. At the same time the animals received “Chondrolife” cream-gel and “Diclac gel[®]” distributed their weight (53.4±2.0 and 55.4±2.4, respectively) almost symmetrically, while in the “Chondroxide[®]” group – 68.7% of the weight were on the intact paw.

Later, in 2 hours after treatment with the drugs under study the weight distribution to the intact and the affected limb of the animals of the control pathology group was 70.7% : 29.3%. In the second experimental group of animals treated with “Chondrolife” cream-gel the antinociceptive effect

decreased slightly, and the weight distribution was 60.4 : 39.6%; in the third group receiving “Chondroxide[®]” gel the weight distribution was practically unchanged, and it was 66.4 : 33.6, while the weight distribution in the fourth group of animals treated with “Diclac gel[®]” remained virtually the same as the weight distribution in healthy rats – 53.6 : 46.4.

The analgesic activity of “Chondrolife” cream-gel was 27.74±0.53% on the 6th hour (in 1 hour after applying the drugs under study), and it was statistically higher compared to the reference drugs – “Chondroxide[®]” gel (7.04±0.36%) and “Diclac gel[®]” (25.04±0.63%). On the 2nd hour of the experiment the highest AA had “Diclac gel[®]” (24.19±0.65%), this activity had the same level with the 1st hour marker. The analgesic activity of “Chondrolife” gel was 14.57±0.47%, which was lower than that on the 1st hour. The analgesic activity of “Chondroxide[®]” gel was 6.08±0.71% on the 2nd hour, and it was statistically lower than that in other drugs studied.

The rapid and strong analgesic effect is typical for “Chondrolife” cream gel due to the presence of menthol and camphor with their revulsive and cooling action in its composition. However, it is known that the effect of these drugs is not long, and our experiment confirms it. On the other hand, the analgesic activity of “Diclac gel[®]” is due to diclofenac sodium in it. At the same time the analgesic effect of glucosamine and chondroitin develops more slowly and acquires its maximum due to inhibition of inflammation and positive morphological and structural changes in the joint cartilage [6]. Thus, this combined cream-gel possesses the properties of symptom-modifying drugs (due to inhibition of pain) and disease-modifying properties (due to a marked effect of “Chondrolife” cream-gel on the morphological and structural characteristics of the articular cartilage) as shown in the previous experiments [3].

CONCLUSIONS

1. “Chondrolife” cream-gel has shown a significant antinociceptive effect in acute pain on the model of carrageenan-induced acute gonarthrosis in rats.

2. The antinociceptive activity of “Chondrolife” cream-gel is statistically higher than that of the reference on the 6th hour of the experiment (in 1 hour after applying the drugs under study).

3. The antinociceptive activity of “Chondrolife” cream-gel is statistically higher than that of the reference drug “Chondroxide[®]” on the 7th hour of the experiment (in 2 hours after applying the drugs under study), but is slightly lower than that of the reference drug “Diclac gel[®]”.

4. The analgesic activity of “Chondrolife” cream-gel in acute pain on the model of carrageenan-induced acute gonarthrosis in rats is due to the presence of menthol and camphor in its composition.

5. The data provide the basis for further preclinical study of “Chondrolife” combined cream-gel as a chondroprotective and analgesics drug of topical application.

REFERENCES

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. // *Научно-практ. ревматол.* – 2012. – №3. – С. 10-12.
2. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В. Стефанова. – К.: Авиценна, 2002. – 528 с.
3. Зупанец И.А., Зимин С.М. // *European Applied Sci.* – 2013. – Vol. 10 (1). – P. 58-61.
4. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова Г.А. *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними.* – К.: Державний фармакологічний центр МОЗ України, 2002. – 155 с.
5. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. // *Semin. Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 44, №3. – P. 253-263.
6. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases / Ed. Johannes W.J. Bijlsma // Osteoarthritis Treatment.* – 2012. – P. 749-768.
7. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe.* – Strasbourg, 1986. – 52 p.
8. Felson D.T., Niu J., Yang T. et al. // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2013. – Vol. 21, №6. – P. 789-795.
9. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. // *J. Pharm. Sci.* – 2013. – Vol. 16, №5. – P. 821-847.
10. Hrnack S.A., Barber F.A. // *Phys. Sportsmed.* – 2015. – Vol. 42, №3. – P. 63-70.
11. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2014. – Vol. 22, №3. – P. 363-388.
12. Peniston J.H., Gold M.S., Alwine L.K. // *Phys. Sportsmed.* – 2011. – Vol. 39, №3. – P. 31-38.
13. Pulsatelli L., Addimanda O., Brusi V. et al. // *Ther. Adv. Chronic Dis.* – 2013. – Vol. 10, №1. – P. 23-43.
14. Runhaar J., van Middelkoop M., Reijman M. et al. // *Am. J. Med.* – 2015. – Vol. 128, №8. – P. 888-895.
15. Zhang W., Doherty M., Peat G. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69, №3. – P. 483-489.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОМБІНОВАНОГО КРЕМ-ГЕЛЮ «ХОНДРОЛАЙФ» НА СПОНТАННУ БОЛЬОВУ ЧУТЛИВІСТЬ**С.К.Шебеко, С.М.Зімін****Національний фармацевтичний університет**

Ключові слова: остеоартроз; глюкозамін; хондроїтин; локальна терапія; біль; анальгезиметрія

Провідними напрямками патогенетичного лікування остеоартрозу є: модуляція запалення, регуляція метаболізму хондроцитів і стимуляція синтезу хряща. Зменшення больового синдрому – це один не менш важливий аспект терапії. На сьогоднішній день поряд із системним застосуванням препаратів у терапії суглобового синдрому при остеоартрозі велика увага приділяється локальній (місцевій) терапії, в тому числі із застосуванням мазей і гелів. Метою даного дослідження стало вивчення анальгетичної дії оригінального крем-гелю під умовною назвою «Хондролайф» із вмістом глюкозаміну гідрохлориду, хондроїтину сульфату, камфори та ментолу. Антиноцицептивну дію крем-гелю Хондролайф в порівнянні з референс-препаратами «Хондроксид®» гелем та «Диклак гелем®» досліджували при нашкодному нанесенні на моделі карагенін-індукованого гострого гонартриту у щурів за впливом на виразність спонтанного больового синдрому за допомогою «тестера інвалідності» – Incapacitance Tester MkV («Linton Instrumentation», Великобританія). Крем-гель «Хондролайф» показав значно кращий антиноцицептивний ефект у порівнянні з контрольним препаратом «Хондроксид®» та не поступається антиноцицептивній активності «Диклак гелю®» на шостій годині експерименту (через 1 год після нанесення на шкіру), і хоча на сьомій годині (на другій годині після нанесення) активність після нанесення крем-гелю «Хондролайф» поступово знижується та дещо поступається активності «Диклак гелю®», вона вірогідно вища, ніж у гелю «Хондроксид®», що дає підставу для продовження вивчення комбінованого крем-гелю «Хондролайф» у якості хондропротекторного та анальгетичного засобу для місцевого застосування.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО КРЕМ-ГЕЛЯ «ХОНДРОЛАЙФ» НА СПОНТАННУЮ БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ**С.К.Шебеко, С.М.Зимин****Национальный фармацевтический университет**

Ключевые слова: остеоартроз; глюкозамин; хондроитин; местное лечение; боль; анальгезиметрия

Ведущими направлениями патогенетического лечения остеоартроза являются: модуляция воспаления, регуляция метаболизма хондроцитов и стимуляция синтеза хряща. Уменьшение болевого синдрома – еще один не менее важный аспект терапии. На сегодняшний день наряду с системным применением препаратов, в терапии суставного синдрома при остеоартрозе большое внимание уделяется локальной (местной) терапии, в том числе с применением мазей и гелей. Целью данного исследования стало изучение анальгетического действия оригинального крем-геля под условным названием «Хондролайф» с содержанием глюкозамина гидрохлорида, хондроитина сульфата, камфоры и ментола. Лечебное антиноцицептивное действие крем-геля «Хондролайф»

по сравнению с референс-препаратами «Хондроксид®» гелем и «Диклак гелем®» исследовали при наружном нанесении на модели карагенин-индуцированного острого гонартрита у крыс по влиянию на выраженность спонтанного болевого синдрома с помощью «тестера инвалидности» – Incapacitance Tester MkV («Linton Instrumentation», Великобритания). Крем-гель «Хондролайф» показал значительно лучшую антиноцицептивную активность по сравнению с контрольным препаратом «Хондроксид®» и не уступает антиноцицептивной активности «Диклак геля®» на шестом часу эксперимента (через 1 час после нанесения исследуемых препаратов), и, хотя на седьмом (через 2 часа после нанесения исследуемых препаратов) часу активность крем-геля «Хондролайф» постепенно снижается и несколько уступает активности «Диклак геля®», она достоверно выше, чем у геля «Хондроксид®», что дает основание для продолжения изучения комбинированного крем-геля «Хондролайф» в качестве хондропротекторного и анальгетического средства местного применения.

Address for correspondence:

27, Pushkinska str., Kharkiv, 61057, Ukraine.

Tel. (57) 706-30-72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua.

National University of Pharmacy

Received in 11.05.2016

УДК 615.015.21:615.276:616-002.2

ВПЛИВ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ ДОКСИЦИКЛІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ІМУНОФЕРМЕНТНІ ПОКАЗНИКИ ЩУРІВ З КОЛАГЕН-ІНДУКОВАНИМ АРТРИТОМ

К.М.Ткаченко, І.А.Отрیشко, С.К.Шебеко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: доксицикліну гідрохлорид; глюкозаміну гідрохлорид; комбінація; колаген-індукований артрит; ейкозаноїди

THE EFFECT OF THE COMPOSITION CONTAINING THE COMBINATION OF DOXYCYCLINE HYDROCHLORIDE AND GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE ON THE IMMUNOSORBENT INDICATORS IN RATS WITH COLLAGEN-INDUCED ARTHRITIS

К.М. Tkachenko, I.A. Otrishko, S.K. Shebeko

National University of Pharmacy

Key words: doxycycline hydrochloride; glucosamine hydrochloride; combination; collagen-induced arthritis; eicosanoids

On the model of collagen-induced arthritis in rats the anti-inflammatory properties of the composition containing the combination of doxycycline hydrochloride and glucosamine hydrochloride have been studied in comparison with its active monocomponents – doxycycline, glucosamine hydrochloride. According to the results of the experimental studies conducted it has been proven that the composition containing the combination of doxycycline hydrochloride and glucosamine hydrochloride has a strong beneficial effect on the metabolism of the cartilage and bone tissue on the background of the autoimmune arthritis development and leads to inhibition of autoimmune processes in the connective tissue of animals. The normalization of the functional state of the joints and the immunosorbent indicators has been observed. According to the degree of pharmacological effects on the most parameters studied the combination exceeds the reference objects – the substance of doxycycline hydrochloride and glucosamine hydrochloride. The composition containing the combination of doxycycline hydrochloride and glucosamine hydrochloride is a promising corrector of the inflammatory and destructive joint diseases with the autoimmune component, and can be recommended for application in the complex therapy of patients with immuno-inflammatory and inflammatory-destructive diseases of the joints.

Розвиток генних і молекулярних технологій сприяє більш глибокому розумінню патогенезу артритів, що дозволило оптимізувати терапію, спрямовану на пригнічення основних медіаторів запалення. За сучасними уявленнями в патогенезі артритів важливу роль відіграє запалення, яке впливає на всі структури суглоба, що вимагає проведення активного лікування, спрямованого на різні ланки імунного запалення [1].

Характерні порушення у хворих з ревматичними захворюваннями пов'язані з субхондральною кісткою, процесами регуляції кісткоутворення, в якому беруть участь гормони, фактори росту, цитокіни. Особлива роль відводиться прозапальним

цитокінам – інтерлейкінам-1, -6, -17, медіаторам запалення – простагландинам, лейкотрієнам. При впливі на тканини механічних, хімічних або імунологічних стимулів відбуваються синтез і вивільнення ейкозаноїдів, тому запальна реакція завжди супроводжується виділенням простагландинів. Характерною особливістю хондроцитів при артриті є гіперекспресія ферменту циклооксигенази-2, який індукує синтез простагландинів, що беруть участь у розвитку запалення [1]. Перетворення арахідонової кислоти відбувається двома шляхами: циклооксигеназним – за допомогою ферменту циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) або ліпоксигеназним, що каталізується ферментом 5-ліпоксигеназою.

Каскад цих перетворень зумовлює надлишкове утворення високоактивних біологічних субстанцій – ейкозаноїдів, серед яких виділяють три основні групи: простагландини (ПГ), тромбоксани (ТХ), лейкотрієни (ЛТ).

Для регуляції біосинтезу простагландинів і лейкотрієнів застосовуються різні лікарські препарати, які мають протизапальну дію. Їх ефект заснований на інгібуванні ферментів окиснення арахідонової кислоти. Однак ці препарати інгібують окиснення жирних кислот в інших органах і тканинах, викликаючи порушення обміну ейкозаноїдів, що може призводити до негативних побічних ефектів цих препаратів [4]. Таким чином, актуальним є пошук нових та модифікація існуючих засобів з метою створення більш ефективних та безпечних антиартрит-

них препаратів. Одними з таких препаратів є антибактеріальні лікарські засоби, які, окрім свого основного антибактеріального ефекту, мають інші позаантибіотичні властивості [3, 10, 11]. Серія клінічних та експериментальних досліджень свідчить про те, що у тетрациклінів є ряд чинників, що зумовлюють протизапальну активність. У літературі є дані про успішне застосування доксицикліну у хворих ревматологічного профілю. Застосування цього препарату призводить до позитивної динаміки за рядом показників [12]. Проте на шляху більш широкого застосування тетрациклінів стоїть токсичність, пов'язана з відсутністю селективності дії.

Тому представляється доцільним комбінувати тетрацикліни з речовинами, які можуть знижувати їх токсичну дію. Нашу увагу привернув глюкозамін, який здатен пригнічувати активність металопротеїнази, що сприяють деградації матриксу та накопиченню макромолекул у матриксі сполучної тканини [8, 10].

Таким чином, можна припустити, що, створюючи комбіновані засоби на основі доксицикліну та глюкозаміну, можна отримати препарат, який проявляє протизапальну, хондропротекторну та анальгетичну активність і при цьому має покращені токсикологічні характеристики.

Метою даного дослідження стало експериментальне вивчення протизапальних властивостей композиції на основі комбінації доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду (Д+ГА) у порівнянні з референс-об'єктами на моделі колаген-індукованого артриту у щурів.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на моделі колаген-індукованого артриту (КІА) у щурів, яку відтворювали шляхом підшкірно-

го введення в основу хвоста емульгованої суміші 0,2% розчину бичачого колагену II типу («Sigma-Aldrich», США) в 0,1 М розчині оцтової кислоти та повного ад'юванта Фрейнда («Sigma-Aldrich», США) у співвідношенні 1:1 в дозі 2 мг/кг за колагеном [13]. Через 1 тиждень для потенціювання аутоімунного процесу введення імунізуючої суміші повторювали таким же чином і в тій же дозі. Після закінчення латентного періоду (через 10-14 днів) у тварин розвивався поліартрит задніх і передніх кінцівок. Починаючи з 14-го дня експерименту і впродовж 2 тижнів, усі тварини отримували відповідні лікарські препарати щодня перорально 1 раз на добу у вигляді водних суспензій. Впродовж експерименту оцінювали стан суглобів передніх і задніх кінцівок тварин (ступінь рухливості, набрякості, гіперемії), а також інтенсивність перебігу запальної реакції в місці введення імунізуючої суміші.

В експерименті були використані 60 білих безпородних щурів обох статей віком 3-4 місяці з масою тіла 180-200 г, яких відбирали для дослідження і випадковим чином розподіляли на 6 дослідних груп по 10 тварин у кожній: 1 – інтактний контроль; 2 – контрольна патологія (модель артриту без лікування); 3 – тварини, що одержували досліджувану композицію (1:2) у дозі ED_{40} 44,86 мг/кг [2]; 4 – тварини, що одержували доксицикліну гідрохлорид у дозі ED_{40} 15,03 мг/кг [2]; 5 – тварини, що одержували глюкозаміну гідрохлорид у дозі ED_{40} 29,83 мг/кг [2]; 6 – тварини, що одержували диклофенак натрію у дозі ED_{50} 8,0 мг/кг.

На 28 день тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом та проводили забір біоматеріалу для клінічних та імуноферментних досліджень [5] (вихід-

ні дані та станом на 28-му добу) за допомогою дослідницьких наборів «Prostaglandin E2 ELISA Kit #404110», «6-keto-Prostaglandin F1alpha ELISA Kit #404310», «Thromboxane B2 ELISA Kit #405110» та «Leukotriene B4 ELISA Kit #406110» виробництва «NEOGEN Corporation» (США), в ході яких визначали вміст наступних медіаторів запалення: простагландину E_2 (PGE_2), 6-кето-простагландину $F_{1\alpha}$ (6-кето- $PGF_{1\alpha}$) – метаболіту простагландину I_2 (PGI_2), тромбоксану B_2 (TxB_2) – метаболіту тромбоксану A_2 (TxA_2) та лейкотрієну B_4 (LTB_4).

Експерименти проводились у відповідності з директивою 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 [7, 9].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента [6].

Результати та їх обговорення

Після моделювання КІА у всіх тварин спостерігали розвиток поліартриту, що виявлявся появою гіперемії та набряком кінцівок, збільшенням їх розмірів та болісністю при напружуванні. Максимальний прояв ознак поліартриту спостерігався на 12-14 день експерименту після повторного введення імунізуючої суміші. Тварини були менш рухливими, знижувалося споживання їжі та води і їх загальна активність протягом дня.

Одним з найінформативніших показників інтенсивності перебігу аутоімунного артриту та ефективності експериментальної терапії є динаміка вмісту ейкозаноїдів у сироватці крові тварин під впливом компози-

Таблиця

Вплив композиції «Доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду» (1:2) та референтних об'єктів на вміст ейкозаноїдів у сироватці крові щурів з колаген-індукованим артритом (n=60)

Дослідна група	PGE ₂ , пг/мл	6-keto-PGF _{1α} (метаболіт PGI ₂), пг/мл	TxB ₂ (метаболіт TxA ₂), пг/мл	LTB ₄ , пг/мл
Вихідні дані				
Інтактний контроль	879,8±12,5	261,6±4,2	242,6±9,5	261,4±6,3
28 доба				
Контрольна патологія	1248,4±26,1 ¹	294,3±4,1 ¹	493,2±4,8 ¹	421,3±4,7 ¹
Композиція	964,1±8,3 ^{1,2,5,6}	270,3±3,2 ^{2,5}	298,3±5,2 ^{1,2,5,6}	380,1±2,8 ^{1,2,5,6}
Доксицикліну гідрохлорид	987,2±8,3 ^{1,2,5,6}	283,4±7,5 ¹	312,5±6,7 ^{1,2,5,6}	386,2±4,7 ^{1,2,5}
Глюкозаміну гідрохлорид	1101,5±11,6 ^{1,2,3,4,6}	289,7±8,1 ^{1,3}	468,7±3,5 ^{1,2,3,4,6}	408,5±4,2 ^{1,3,4}
Диклофенак натрію	925,5±13,6 ^{1,2,3,4,5}	279,2±5,4 ^{1,2}	265,4±5,9 ^{1,2,3,4,5}	398,3±6,5 ^{1,2,3}

Примітки:

- 1) ¹ – p ≤ 0,05 відносно інтактних тварин;
- 2) ² – p ≤ 0,05 відносно контрольних тварин;
- 3) ³ – p ≤ 0,05 відносно тварин, що отримували композицію;
- 4) ⁴ – p ≤ 0,05 відносно тварин, що отримували доксицикліну гідрохлорид;
- 5) ⁵ – p ≤ 0,05 відносно тварин, що отримували глюкозаміну гідрохлорид;
- 6) ⁶ – p ≤ 0,05 відносно тварин, що отримували диклофенак натрію.

ції та препаратів порівняння. Результати дослідження вмісту ейкозаноїдів на тлі розвитку КІА у щурів та під впливом дослідних об'єктів наведені в таблиці.

У ході дослідження було виявлено, що на тлі розвитку патології відмічалось вірогідне підвищення вмісту ейкозаноїдів у сироватці крові щурів відносно інтактних тварин. При цьому застосування досліджуваної композиції сприяло нормалізації вмісту ейкозаноїдів у сироватці крові щурів, підтверджене наявністю вірогідних розбіжностей з нелікованими контрольними тваринами. Так, рівень PGE₂ знижувався в 1,3 рази; вміст PGI₂ – в 1,1 рази; TxB₂ – 1,7 рази та рівень LTБ₄ – в 1,1 рази. За вмістом PGE₂ зафіксовані достовірні відмінності досліджуваної композиції, що майже в 1,1 рази перевершували показники тварин, які отримували глюкозаміну гідрохлорид та доксициклін. Показники вмісту PGI₂ на фоні лікування композицією (Д+ГА) мали чітку тенденцію до нормалізації (інтактні тварини), вірогідно відрізнялися від тварин із групи контрольної патології та

тварин, які отримували глюкозаміну гідрохлорид.

На фоні лікування досліджуваною композицією вміст TxB₂ достовірно відрізнявся від нелікованих тварин з патологією та в 1,1 рази перевершував дані показники для тварин, яких лікували диклофенаком натрію і доксицикліном та в 1,6 рази – показники тварин, які застосовували глюкозаміну гідрохлорид.

Лікувальне застосування доксицикліну гідрохлориду сприяло зниженню проявів запалення та деструкції у суглобах. Він достовірно нормалізував вміст PGE₂, TxB₂ та LTБ₄ стосовно контрольних тварин і тварин, яких лікували глюкозаміну гідрохлоридом (перевершували в 1,1 рази).

Глюкозаміну гідрохлорид достовірно нормалізував вмістом PGE₂ та TxB₂ стосовно контрольних тварин.

Протизапальні властивості комбінації на основі доксицикліну гідрохлориду і глюкозаміну гідрохлориду обумовлені синергічною взаємодією її компонентів.

Аналіз динаміки показників на фоні застосування диклофе-

наку натрію свідчить про більш виразний вплив даного НПЗП на циклооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти, що віддзеркалювалося переважним інгібуванням синтезу ПГ і тромбоксанів та повністю узгоджувалося з літературними даними.

Таким чином, за результатами проведених клінічних та імуноферментних досліджень доведено, що композиція на основі комбінації доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду чинить виражений сприятливий вплив на показники обміну хрящової та кісткової тканини на тлі розвитку аутоімунного артриту та призводить до гальмування імунозапальних процесів у сполучній тканині тварин. Також варто відзначити більшу виразність лікувального ефекту композиції (Д+ГА) порівняно із обраними референс-об'єктами – субстанцією доксицикліну та глюкозаміну.

ВИСНОВКИ

1. Композиція на основі комбінації доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду чинить позитивний вплив

на перебіг колаген-індукованого артриту, що супроводжується нормалізацією імунзапальних процесів у сполучній тканині тварин.

2. За ступенем фармакологічного впливу на більшість до-

сліджуваних показників композиція (Д+ГА) перевершує референс-об'єкти – субстанцію доксицикліну та глюкозаміну.

3. Комбінація на основі доксицикліну гідрохлориду і глюкозаміну гідрохлориду проявляє

протизапальні властивості, обумовлені синергічною взаємодією його компонентів.

4. Композиція (Д+ГА) є перспективним коректором запально-деструктивних захворювань суглобів з аутоімунним компонентом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М. // Современная ревматол. – 2014. – №2. – С. 92-95.
2. Зупанець І.А., Ткаченко К.М., Отрішко І.А., Грінцов Є.Ф. // Укр. журн. клінічної та лабораторної медицини. – 2014. – Т. 9, №3. – С. 37-40.
3. Зупанець І.А., Ткаченко Е.М., Сахарова Т.С. // Эксперимент. и клин. фармакол. – 2012. – №12. – С. 49-50.
4. Камышников В.С. Лабораторная диагностика внутренних и хирургических болезней: Учеб. пособие. – Мн: Адукацыя і выхаванне, 2012. – 584 с.
5. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. // Научно-практ. ревматол. – 2012. – №3. – С. 101-133.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – 2-е изд. – К.: Морион, 2001. – 407 с.
7. 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.
8. Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. – Х.: Золотые страницы, 2007. – 424 с.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I / Под ред. А.Н.Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
10. Чичасова Н.В. // Лечащий врач. – 2007. – №2. – С. 22-26.
11. Altman R.D. // Expert Rev. Clinical Pharmacol. – 2009. – Vol. 2 (4). – P. 359-371.
12. O'Dell J.R., Elliott J.R., Mallek J.A. // Arthritis & Rheumatism. – 2006. – Vol. 2. – P. 621-627.
13. Remmers E.F., Joe B., Griffiths M.M. et al. // Arthritis & Rheumatism. – 2002. Vol. 46, №8. – P. 2225-2234.

ВПЛИВ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ ДОКСИЦИКЛІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ІМУНОФЕРМЕНТНІ ПОКАЗНИКИ ЩУРІВ З КОЛАГЕН-ІНДУКОВАНИМ АРТРИТОМ

К.М.Ткаченко, І.А.Отрішко, С.К.Шебеко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: доксицикліну гідрохлорид; глюкозаміну гідрохлорид; комбінація; колаген-індукований артрит; ейкозаноїди

На моделі колаген-індукованого артриту у щурів досліджені протизапальні властивості композиції на основі комбінації доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду у порівняльному аспекті з її активними монокомпонентами – доксицикліну гідрохлоридом, глюкозаміну гідрохлоридом. У результаті проведених експериментальних досліджень доведено, що композиція на основі комбінації доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду чинить виражений сприятливий вплив на показники обміну хрящової та кісткової тканини на тлі розвитку аутоімунного артриту та призводить до гальмування імунзапальних процесів у сполучній тканині тварин. Відмічена нормалізація функціонального стану суглобів та імунферментних показників. За ступенем фармакологічного впливу на більшість досліджуваних показників комбінація перевершує референс-об'єкти – субстанцію доксицикліну та глюкозаміну гідрохлориду. Композиція є перспективним коректором запально-деструктивних захворювань суглобів з аутоімунним компонентом та може бути рекомендована до застосування у складі комплексної терапії пацієнтів із імунзапальними та запально-деструктивними захворюваннями суглобів.

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ КОМБИНАЦИИ ДОКСИЦИКЛИНА ГИДРОХЛОРИДА И ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ИММУНОФЕРМЕНТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС С КОЛЛАГЕН-ИНДУЦИРОВАННЫМ АРТРИТОМ**Е.М.Ткаченко, И.А.Отришко, С.К.Шебеко****Национальный фармацевтический университет**

Ключевые слова: доксициклина гидрохлорид; глюкозамина гидрохлорид; композиция; диклофенак натрия; коллаген-индуцированный артрит

На модели коллаген-индуцированного артрита у крыс исследованы противовоспалительные свойства композиции на основе комбинации доксициклина гидрохлорида и глюкозамина гидрохлорида в сравнительном аспекте с ее активными монокомпонентами – доксициклином, глюкозамина гидрохлоридом. В результате проведенных экспериментальных исследований доказано, что композиция на основе комбинации доксициклина гидрохлорида и глюкозамина гидрохлорида оказывает выраженное благоприятное влияние на показатели обмена хрящевой и костной ткани на фоне развития аутоиммунного артрита и приводит к торможению аутоиммунных процессов в соединительной ткани животных. Отмечена нормализация функционального состояния суставов и иммуноферментных показателей. По степени фармакологического воздействия на большинство исследуемых показателей комбинация превосходит референс-объекты – субстанцию доксициклина и глюкозамина гидрохлорида. Композиция является перспективным корректором воспалительно-деструктивных заболеваний суставов с аутоиммунным компонентом и может быть рекомендована к применению в составе комплексной терапии пациентов с иммуновоспалительными и воспалительно-деструктивными заболеваниями суставов.

Адреса для листування:

61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

Тел. (57) 706-30-72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.08.2016 р.

УДК 612.084:16-092.9:615.099.092

ДОСЛІДЖЕННЯ ДОЗОЗАЛЕЖНОСТІ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО ЕФЕКТУ ПРЕПАРАТУ «КАПІКОР» ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Т.С.Жулай, С.К.Шебеко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: церебропротекторна дія; мельдоній; γ-бутиробетайн; Капікор; гемічна гіпоксія; середня ефективна доза (ED₅₀)

THE STUDY OF THE DOSE-DEPENDENT CEREBROPROTECTIVE EFFECT OF "КАПІКОР" MEDICINE UNDER THE EXPERIMENTAL CONDITIONS

T.S.Zhulay, S.K.Shebeko

National University of Pharmacy

Key words: cerebroprotective action; Meldonium; γ-butyrobetaine; Kapikor; hemic hypoxia; median effective dose (ED₅₀)

The basis of the anti-ischemic therapy is a combination of two complementary concepts – hemodynamic and metabolic. They are implemented due to the different mechanisms of drug actions. "Kapikor" medicine was developed by the Latvian scientists. The medicine is the original regulator of the vascular endothelial function with a binary mechanism of action, which is a combination of Meldonium and γ-butyrobetaine (GBB). The results of the experimental research of the median effective dose (ED₅₀) of "Kapikor" by the cerebroprotective effect, as well as the results of studying its effect on pathologically changed brain tissues on the model of hemic hypoxia caused by introduction of the sodium nitrite (sodium nitrite-induced hypoxia), are presented in the article. On the background of hemic hypoxia in rats "Kapikor" in the doses of 25, 50 and 100 mg/kg had the dose-dependent cerebroprotective effect, which was the most pronounced in the dose of 100 mg/kg. The cerebroprotective effect of "Kapikor" in all doses showed increase in the life expectancy of animals, decrease in the intensity of free radical and destructive processes in the nervous tissue. By the cerebroprotective activity ED₅₀ of "Kapikor" was 56.5 ± 8.5 mg/kg. It is the most optimal dose of "Kapikor" in the experimental study of its cerebroprotective properties. This is the basis for further in-depth pharmacological study of "Kapikor" medicine for the purpose of its introduction into clinical practice as an original medicine with a binary mechanism of action.

Захворювання серцево-судинної системи (ССС) посідають перше місце в Європі та у світі в структурі загальної смертності населення [9, 12, 17]. Так, за даними ВООЗ у 2012 році від кардіоваскулярної патології померло 17,5 млн осіб, що склало 31% від усіх випадків передчасної смерті в світі [11, 17]. З цього числа 6,7 млн осіб померли внаслідок інсульту.

В основі антиішемічної терапії, яка застосовується у сучасній клінічній практиці, лежить взаємодоповнююче поєднання двох концепцій – гемодинамічної та метаболічної, які реалізуються завдяки різним механізмам дії препаратів [1, 3, 16]. У кінцевому підсумку обидва підходи підсилюють адаптацію тканин до функціонування в умо-

вах зниженої доставки кисню і, як наслідок, сприяють збереженню їх структури, цілісності і функціональної активності [1, 3]. Виходячи з даних міркувань, латвійськими вченими був розроблений препарат «Капікор» – оригінальний регулятор функції судинного ендотелію з бінарним механізмом дії, що представляє собою комбінацію мельдонію і γ-бутиробетайну (ГББ) у співвідношенні 3:1 [4, 5].

Усе вищевикладене обумовило доцільність проведення ряду експериментальних досліджень з вивчення фармакологічних властивостей препарату «Капікор» для уточнення середньої ефективної дози за церебропротекторною активністю, а також вивчення характеру його впливу на патологічно змінені

тканини мозку в умовах тотальної гіпоксії організму тварин.

Матеріали та методи

Дослідження середньої ефективної дози (ED₅₀) препарату «Капікор» за церебропротекторною активністю на моделі гемічної гіпоксії було проведено в рамках науково-дослідної роботи «Доклінічне вивчення фармакологічних властивостей препарату «Капікор» на білих нелінійних щурах обох статей. Всі дослідження проводилися відповідно до директиви Ради ЄС 86/609 ЕЕС від 24 листопада 1986 року про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються за експериментальною та іншою науковою метою [6, 7, 12, 13, 14].

Основним зразком даного дослідження став препарат «Капікор» [4] виробництва АТ «Олайн-

Таблиця 1

Вплив Капікору на перебіг гемічної гіпоксії у щурів (n = 50)*

Показник		Інтактний контроль (n = 10)	Контрольна патологія (n = 10)	Капікор, 25 мг/кг (n = 10)	Капікор, 50 мг/кг (n = 10)	Капікор, 100 мг/кг (n = 10)
Маса тіла, г	вихідна	180,5±2,5	178,9±1,7	180,7±2,5	179,5±2,5	178,9±2,2
	10 доба**	184,3±2,4	183,2±2,0	185,3±2,4	185,5±2,5	183,5±2,3
Летальність, %		—	100	100	100	100
Тривалість життя, хв**		—	20,2±1,0	25,8±1,3 ^{2,3,4}	35,7±1,7 ²	38,8±1,9 ²
Маса мозку, г**		1,90±0,06	2,54±0,08 ¹	2,47±0,08 ^{1,3,4}	2,18±0,07 ^{1,2}	2,12±0,07 ^{1,2}
МКМ, %**		1,03±0,03	1,38±0,04 ¹	1,33±0,04 ^{1,3,4}	1,18±0,04 ^{1,2}	1,16±0,04 ^{1,2}

Примітки:

1) * – n – кількість піддослідних тварин на початок експерименту;

2) ¹ – відмінності достовірні щодо інтактних тварин (p < 0,05);3) ² – відмінності достовірні щодо групи контрольної патології (p < 0,05);4) ³ – відмінності достовірні щодо тварин, які отримували Капікор у дозі 100 мг/кг (p < 0,05);5) ⁴ – відмінності достовірні щодо тварин, які отримували Капікор у дозі 50 мг/кг (p < 0,05);

6) ** – день моделювання патології.

фарм» (Латвія) – прозорі капсули з білим порошком для перорального застосування в блистерах. Препарат випускається в картонній упаковці по 60 капсул і має наступний склад (на 1 капсулу):

- мельдонію дигідрат 180 мг;
- γ-бутиробетаїну дигідрат 60 мг.

Дослідження середньої ефективної дози Капікору за церебропротекторною активністю на моделі гемічної гіпоксії було проведено на 50 білих нелінійних щурах обох статей масою 180-200 г, які розподілялися на 5 дослідних груп по 10 тварин у такий спосіб:

- 1 група – інтактний контроль;
- 2 група – контрольна патологія;
- 3 група – тварини з патологією, які отримували Капікор у дозі 25 мг/кг (за сумою діючих речовин), яка відповідає 1/200 ЛД₅₀;
- 4 група – тварини з патологією, які отримували Капікор у дозі 50 мг/кг (за сумою діючих речовин), яка відповідає 1/100 ЛД₅₀;
- 5 група – тварини з патологією, які отримували Капікор у дозі 100 мг/кг (за сумою діючих речовин), яка відповідає 1/50 ЛД₅₀.

Відтворення гемічної гіпоксії проводили шляхом внутрішньошлункового (в/ш) введення 1,5% водного розчину нітриту натрію в дозі 300 мг/кг [2]. Далі розраховували показники активності для всіх доз Капікору для кожного з наступних параметрів: тривалість життя тварин, вміст N-ацетилглюкозаміну (N-ацГА) та реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів) у тканині мозку, масовий коефіцієнт мозку (МКМ).

На підставі отриманих даних визначали загальний показник церебропротекторної активності для кожної дози Капікору як середнє арифметичне показників активності впливу на кожен з параметрів. Показник ЕД₅₀ розраховували на підставі залежності церебропротекторної активності препарату методом пробіт-аналізу залежності «доза-активність» [8, 10].

Результати та їх обговорення

До відтворення патології тварини 3, 4 та 5 дослідних груп, починаючи з першого дня експерименту і протягом наступних 10 днів, отримували досліджуваний препарат «Капікор» у відповідних дозах щодня одноразово шляхом в/ш введення

за допомогою зонду у вигляді водних суспензій. Тварини груп інтактного контролю (група 1) і контрольної патології (група 2) у відповідний термін отримували еквівалентний об'єм фізіологічного розчину. Для відтворення гемічної гіпоксії на 10 день експерименту тваринам усіх груп в/ш вводили 5% водний розчин нітриту натрію в дозі 300 мг / кг [2] та протягом 1 години реєстрували зміни досліджуваних показників.

Аналіз показників загального фізичного стану тварин в умовах моделювання гемічної гіпоксії показав, що дана модель характеризується високим ступенем гіпоксичного ураження організму [2], що призводить до неминучої загибелі тварин протягом першої години (табл. 1). Тривалість життя тварин у групі контрольної патології в середньому склала 20,2 хв (табл. 1). При використанні Капікору в усіх дозах цей показник достовірно підвищувався і максимального значення досягав під впливом дози 100 мг/кг – 38,8 хв, що було в 1,9 рази вище, ніж у контрольній групі. Під впливом дози 50 мг/кг Капікор демонстрував недостовірно меншу активність, при цьому середній час життя тварин склав 35,7 хв.

Таблиця 2

Вплив Капікору на біохімічні параметри тканини головного мозку щурів з гемічною гіпоксією (n = 50)*

Піддослідна група	N-ацетилглюкозамін мозку, мг/г	ТБК-реаканти мозку, мкмоль/г
Інтактний контроль (n=10)	0,141±0,005	0,55±0,02
Контрольна патологія (n=10)	0,057±0,002 ¹	1,25±0,04 ¹
Капікор, 25 мг/кг (n=10)	0,073±0,002 ^{1,2,3,4}	1,16±0,04 ^{1,3,4}
Капікор, 50 мг/кг (n=10)	0,107±0,004 ^{1,2}	0,93±0,03 ^{1,2,3}
Капікор, 100 мг/кг (n=10)	0,118±0,004 ^{1,2}	0,75±0,02 ^{1,2}

Примітки:

- 1) * – n – кількість піддослідних тварин на початок експерименту;
- 2) ¹ – відмінності достовірні щодо інтактних тварин (p<0,05);
- 3) ² – відмінності достовірні щодо групи контрольної патології (p<0,05);
- 4) ³ – відмінності достовірні щодо тварин, які отримували Капікор у дозі 100 мг/кг (p<0,05);
- 5) ⁴ – відмінності достовірні щодо тварин, які отримували Капікор у дозі 50 мг/кг (p<0,05).

При використанні дози 25 мг/кг цей показник був достовірно менший і склав 25,8 хв.

Маса мозку тварин групи контрольної патології на тлі розвитку гемічної гіпоксії достовірно збільшувалася в порівнянні з інтактними показниками і в середньому склала 2,54 г, що в 1,3 рази більше, ніж у тварин інтактного контролю (табл. 1). Це призвело до відповідного збільшення показника МКМ, який склав 1,38% (проти 1,03% в інтактній групі). Описана картина свідчить про розвиток запально-деструктивних процесів у головному мозку тварин на тлі розвитку гемічної гіпоксії [2]. Під впливом Капікору у всіх використаних дозах спостерігалася тенденція до нормалізації даних показників різного ступеня вираженості в залежності від використаної дози. Найвищу активність проявив Капікор у дозі 100 мг/кг: під його впливом середня маса мозку тварин достовірно знижувалася до 2,12 г, а показник МКМ – до 1,16%, що на 16% менше, ніж у контрольній групі (табл. 1). Приблизно такий же рівень активності спостерігався і при використанні Капікору в дозі 50 мг/кг: маса мозку склала 2,18 г, а МКМ – 1,18%, без достовірних відмінностей від дози 100 мг/кг. У той же час у дозі 25 мг/кг Капікор не чинив достовірного впливу на дані показники і статистично значимо поступався дозам 50 і 100 мг/кг (табл. 1).

При аналізі біохімічних параметрів тканини головного мозку тварин на тлі розвитку гемічної гіпоксії встановлено, що у тварин групи контрольної патології спостерігалася достовірне зниження у тканині мозку вмісту N-ацГА, який склав 0,057 мг/г, що в 2,5 рази менше, ніж в інтактній групі і свідчить про деструкцію тканин головного мозку [2] (табл. 2).

Найбільш виражений вплив був помітний при використанні Капікору в дозах 50 і 100 мг/кг,

при цьому рівень N-ацГА мозку склав 0,107 і 0,118 мг/г відповідно, що не мало між собою статистичних відмінностей (табл. 2). При використанні дози 25 мг/кг спостерігався менший вплив, а вміст N-ацГА у тканинах мозку склав 0,073 мг/кг, що достовірно менше, ніж у тварин, які отримували Капікор у більш великих дозах (табл. 2).

Крім активізації деструктивних процесів у щурів на тлі розвитку гемічної гіпоксії також відбувалася активізація процесів вільнорадикального окиснення, про що свідчить підвищення в групі контрольної патології вмісту ТБК-реактивних у тканині мозку в 2,3 рази в порівнянні з інтактним рівнем (1,25 проти 0,55 мкмоль/г) (табл. 2). При цьому під впливом Капікору також спостерігалася зниження даного показника, ступінь яко-

го залежав від використаної дози. Так, при використанні Капікору в дозі 100 мг/кг показник ТБК-реактивних мозку знижувався в 1,7 рази в порівнянні з групою контрольної патології і склав 0,75 мкмоль/г. У той же час доза Капікору 50 мг/кг чинила достовірно менший вплив, ніж доза 100 мг/кг, при цьому вміст ТБК-реактивних у тканині мозку знижувався в 1,3 рази до 0,93 мкмоль/г (табл. 2). На відміну від цього при використанні Капікору в дозі 25 мг/кг достовірного зниження даного показника не спостерігалася: рівень ТБК-реактивних знижувався до 1,16 мкмоль/г, що статистично поступалося активності доз 50 і 100 мг/кг (табл. 2).

На наступному етапі дослідження була розрахована церебропротекторна активність Капікору за впливом на показ-

Таблиця 3

Показник церебропротекторної активності Капікору

Показник, %	Доза Капікору, мг/кг		
	25	50	100
Тривалість життя	27,23	76,24	91,58
МКМ	14,46	58,99	65,27
ТБК-реаканти мозку	12,86	45,71	71,43
N-ацетилглюкозамін мозку	19,05	59,52	72,62
Усереднена церебропротекторна активність	18,40	60,12	75,23

ники, що найбільш інформативно відображають перебіг патофізіологічних змін у головному мозку тварин на тлі розвитку гемічної гіпоксії: тривалість життя щурів, вміст ТБК-реактивних і N-ацГА у тканинах мозку та значення МКМ для кожної дози окремо (табл. 3).

Усереднені значення церебропротекторної активності, наведені у табл. 3, були використані для подальших розрахунків показника ЕД₅₀ Капікору при в/ш введенні методом пробіт-аналізу [8, 10]. Встановлено, що за умов розвитку гемічної гі-

поксії значення ЕД₅₀ Капікору за церебропротекторною активністю становить $56,5 \pm 8,5$ мг/кг.

ВИСНОВКИ

1. На тлі розвитку гемічної гіпоксії у щурів, спричиненої введенням нітриту натрію, Капікор у дозах 25, 50 і 100 мг/кг чинить дозозалежну церебропротекторну дію, найбільш виражену у дозі 100 мг/кг.

2. Церебропротекторна дія Капікору в усіх дозах виявляється збільшенням тривалості життя тварин, зниженням інтенсивності вільнорадикальних і деструктивних процесів у нервовій тканині.

3. Значення ЕД₅₀ Капікору за церебропротекторною активністю становить $56,5 \pm 8,5$ мг/кг і є найбільш оптимальною дозою препарату при експериментальному вивченні церебропротекторних властивостей.

4. Вищевикладене є підставою для доцільності подальшого поглибленого фармакологічного вивчення препарату «Капікор» з метою впровадження у клінічну практику як оригінального засобу з бінарним механізмом дії для лікування захворювань, у патогенезі яких провідне місце посідає ішемія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. *Терапевтические аспекты диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 608 с.
2. *Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В.Стефанова*. – К.: Авиценна, 2002. – 528 с.
3. Житникова Л.М. // *Рус. мед. журн.* – 2012. – Т. 20, №4. – С. 137-143.
4. *Інструкція для медичного застосування препарату «Капікор» [Електронний ресурс]*. – Наказ МОЗ України №210 від 15.03.2013 р. – Режим доступу : <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=30553>.
5. *Компендиум 2014 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко*. – К.: Морион, 2014. – 2448 с.
6. *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.
7. *Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів (ІСН МЗ(R2)) / О.Нагорна, Т.Бухтіарова, Т.Талаєва та ін.* – К.: МОЗ України, 2014. – 45 с.
8. *Прозоровский В.Б. Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентрации биологически активных веществ*. – С.Пб., 1992. – 42 с.
9. *Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н.Коваленко*. – К.: Морион, 2009. – 1348 с.
10. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1.* – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
11. *Cardiovascular diseases (CVDs) [Electronic Resource] // Fact Sheet No. 317.* – WHO, 2015. – Mode of access : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
12. *European Detailed Mortality Database [Electronic Resource]*. – WHO, Regional Office for Europe, 2015. – Mode of access : <http://data.euro.who.int/dmdb>.
13. *Good Laboratory Practice / OECD principles and guidance for compliance monitoring.* – OECD, 2005.
14. *Guide for the care and use of laboratory animals.* – 8-th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
15. *Harrison's principles of internal medicine / Anthony S.Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L.Kasper et al.* – New York : McGraw-Hill Medical, 2008. – 2754 p.
16. *New Guide to Medicines & Drugs / J.A.Henry, M.Peters, M.Balic et al.* – London : Dorling Kindersley Limited, 2008. – 512 p.
17. *World Health Statistics 2012.* – Geneva : WHO, 2012. – 176 p.

ДОСЛІДЖЕННЯ ДОЗОЗАЛЕЖНОСТІ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО ЕФЕКТУ ПРЕПАРАТУ «КАПІКОР» ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТУ**Т.С.Жулай, С.К.Шебеко****Національний фармацевтичний університет***Ключові слова: церебропротекторна дія; мельдоній; γ-бутиробетайн; Капікор; гемічна гіпоксія; середня ефективна доза (ЕД₅₀)*

В основі антиішемічної терапії лежить взаємодоповнююче поєднання двох концепцій – гемодинамічної та метаболічної, які реалізуються завдяки різним механізмам дії препаратів. Латвійськими вченими був розроблений препарат «Капікор» – оригінальний регулятор функції судинного ендотелію з бінарним механізмом дії, що представляє собою комбінацію мельдонію і γ-бутиробетайну. Наведені результати експериментальних досліджень з вивчення середньої ефективної дози (ЕД₅₀) препарату «Капікор» за церебропротекторною активністю, а також результати вивчення особливості його впливу на патологічно змінені тканини мозку на моделі гемічної гіпоксії, спричиненої введенням нітриту натрію. На тлі розвитку гемічної гіпоксії у щурів Капікор у дозах 25, 50 і 100 мг/кг чинив дозозалежну церебропротекторну дію, найбільш виражену у дозі 100 мг/кг. Церебропротекторна дія Капікору в усіх дозах виявлялась збільшенням тривалості життя тварин, зниженням інтенсивності вільнорадикальних і деструктивних процесів у нервовій тканині. Значення ЕД₅₀ Капікору за церебропротекторною активністю становило 56,5 ± 8,5 мг/кг і є найбільш оптимальною дозою препарату при експериментальному вивченні церебропротекторних властивостей. Вищевикладене є підставою для доцільності подальшого поглибленого фармакологічного вивчення препарату «Капікор» з метою впровадження у клінічну практику як оригінального засобу з бінарним механізмом дії.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДОЗАЗАВИСИМОСТИ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА ПРЕПАРАТА «КАПИКОР» В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА**Т.С.Жулай, С.К.Шебеко****Национальный фармацевтический университет***Ключевые слова: церебропротекторное действие; мельдоний; γ-бутиробетайн; Капикор; гемическая гипоксия; средняя эффективная доза (ЕД₅₀)*

В основе антиишемической терапии лежит взаимодополняющее сочетание двух концепций – гемодинамической и метаболической, которые реализуются благодаря различным механизмам действия препаратов. Латвийскими учеными был разработан препарат «Капикор» – оригинальный регулятор функции сосудистого эндотелия с бинарным механизмом действия, представляющий собой комбинацию мельдония и γ-бутиробетайна. В статье представлены результаты проведенных экспериментальных исследований по изучению средней эффективной дозы (ЕД₅₀) препарата «Капикор» по церебропротекторной активности, а также результаты изучения характера его воздействия на патологически измененные ткани мозга на модели гемической гипоксии, вызванной введением нитрита натрия. На фоне развития гемической гипоксии у крыс Капикор в дозах 25, 50 и 100 мг/кг оказывал дозозависимое церебропротекторное действие, наиболее выраженное в дозе 100 мг/кг. Церебропротекторное действие Капикора во всех дозах проявлялось увеличением продолжительности жизни животных, снижением интенсивности свободнорадикальных и деструктивных процессов в нервной ткани. Значение ЕД₅₀ Капикора по церебропротекторной активности составило 56,5 ± 8,5 мг/кг и является наиболее оптимальной дозой препарата при экспериментальном изучении церебропротекторных свойств. Вышеизложенное является основанием для целесообразности дальнейшего углубленного фармакологического изучения препарата «Капикор» с целью внедрения в клиническую практику как оригинального средства с бинарным механизмом действия.

Адреса для листування:
61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.
Тел. (57) 706-30-72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 10.08.2016 р.

УДК 616.36:57.042

ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДІАННОЇ ДИНАМІКИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА АКТИВНОСТІ МАРКЕРІВ ЦИТОЛІЗУ У ЩУРІВ

К.О.Калько, О.Я.Міщенко, А.В.Кононенко, Т.В.Горбач*, Т.К.Юдкевич, С.М.Дроговоз

Національний фармацевтичний університет
Харківський національний медичний університет*

Ключові слова: печінка; циркадіанний ритм; вуглеводи; маркери цитолізу

PECULIARITIES OF THE CIRCADIAN DYNAMICS OF THE CARBOHYDRATES METABOLISM AND CYTOLYSIS MARKERS IN RATS

K.O.Kalko, O.Ya.Mishchenko, A.V.Kononenko, T.V.Gorbach*, T.K.Yudkevych, S.M.Drogovoz

National University of Pharmacy, Kharkiv National Medical University*

Key words: liver; circadian rhythm; carbohydrates; marker cytolysis

The aim of the study was to determine the circadian dynamics of the carbohydrate metabolism and the activity of cytolysis markers in females and male rats. For this purpose the chronopharmacological studies with collecting blood and liver tissues of the experimental rats at the scheduled time (03.00, 09.00, 15.00 and 21.00) have been carried out. As a result of the research conducted the presence of diurnal fluctuations in the glycogen level, the content of corticosterone and glucose in male rats with the lower rhythm expression in females, and the practical absence of the circadian rhythm in the activity of ALT and AST in animals of both sexes have been determined. Significant gender differences between male and female rats have not been revealed. The results of the circadian organization of the carbohydrate metabolism and the activity of cytolysis markers obtained in rats should be taken into account when analyzing a chronoprofile of hepatoprotectors and other drugs.

Біоритмічність – одна з фундаментальних закономірностей організму, яка властива лише живій природі. Найбільш важливе практичне значення та найдетальніше вивчення серед біоритмів організму є циркадіанні (добові) ритми [3]. Провідна роль в їх організації серед периферичних осциляторів відводиться печінці, яка відіграє, в свою чергу, ключову роль в організації вуглеводного метаболізму [9].

Метою даної роботи було встановлення циркадіанної динаміки обміну вуглеводів та активності маркерів цитолізу у самиць та самців щурів.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на інтактних щурах обох статей (березень 2015 року). У фіксовані години доби: 03.00; 09.00; 15.00; 21.00 тварин декапітува-

ли та проводили забір біоматеріалу (печінка, сироватка крові) для подальших досліджень. В експерименті було використано 64 щури, а в кожній групі із досліджуваних годин було по 8 самиць та 8 самців масою 170-220 г. У вечірній та нічний період досліди проводили під інфрачервоною лампою, що нівелює вплив світлового фактора на синтез мелатоніну [7]. В сироватці крові визначали: вміст глюкози, кортикостерону, активність АлАТ та АсАТ; в гомогенаті печінки вміст глікогену [2, 4].

Дані підлягали статистичному опрацюванню за допомогою програми Cosinor-Analysis 2.4 for Excel 2000/XP [3, 8] та пакету статистичних програм «Statistica 8,0». Використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні. При порівнянні статистичних показників був прийнятий рівень значущості $p < 0,05$ [6].

Аналіз хронограм включав визначення: *акрофази* (часу доби, коли реєструється максимальне значення досліджуваного показника); *батифази* (часу доби, коли реєструється мінімальне значення досліджуваного показника); *мезора* (середнього значення досліджуваного показника протягом доби) і *амплітуди* (найбільшого відхилення від мезора в обидва боки) показників вуглеводного обміну та активності маркерів цитолізу [3].

Усі втручання та евтаназію тварин проводили згідно з біоетичними нормами поводження з лабораторними тваринами (Страсбург, 1986) та I-го Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) [2].

Результати та їх обговорення

Отримані дані свідчать про те, що у самиць рівень глюкози сироватки крові характеризується циркадіанною стабільністю з невиразною акрофазою о 03.00 – $8,49 \pm 0,50$ мкмоль/л та батифазою о 09.00 – $7,04 \pm 0,59$ мкмоль/л; амплітуда рит-

К.О.Калько – аспірант з відривом від виробництва кафедри фармакології, старший лаборант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

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

Таблиця 1

Циркадіанний стан вуглеводного обміну у щурів (n=64)

Година доби	Самиці	Аналіз даних	Самці	Аналіз даних
Глюкоза, мкмоль/л				
03.00	8,49±0,50	++++	7,07±0,43	++++
09.00	7,04±0,59	+	4,34±0,18*/^	+
15.00	7,06±0,49		5,46±0,35*/^	
21.00	8,16±0,79		7,01±0,70	
Глікоген, мг/г				
03.00	3,04±0,20	++++	3,02±0,10	++++
09.00	1,85±0,18	+	1,92±0,15	
15.00	2,25±0,21		2,40±0,11	
21.00	1,96±0,19		1,76±0,06	+
Кортикостерон, пкг/мл				
03.00	139,97±6,35	++++	146,12±4,67	++++
09.00	60,52±1,03		57,17±2,32	+
15.00	52,12±0,81	+	66,84±6,80	
21.00	106,80±4,90		121,65±4,63	

Примітки:

- 1) ++++ – акрофаза досліджуваного показника;
- 2) + – батифаза досліджуваного показника;
- 3) * – відхилення показника в групі тварин однієї статі достовірно значущі ($p < 0,05$) відносно акрофази показника;
- 4) ^ – відхилення показника в групі в межах одного досліджуваного періоду достовірно значущі ($p < 0,05$) між самицями та самцями.

му складала $0,91 \pm 0,36$ мкмоль/л при мезорі – $7,69 \pm 0,23$ мкмоль/л (табл. 1, 2). На відміну від самиць у самців реєструється чітко виражена акрофаза вмісту глюкози о 03.00 – $7,07 \pm 0,43$ мкмоль/л, що достовірно відрізняється від такої в батифазу о 09.00 – $4,34 \pm 0,18$ мкмоль/л на 68% (табл. 1). Наявність виразного циркадіанного ритму коливання глюкози у самців у порівнянні з самицями підтверджується вищими величинами амплітуди ритму показ-

ника $1,57 \pm 0,30$ мкмоль/л при мезорі $5,97 \pm 0,14$ мкмоль/л (табл. 2).

Виявлене нами хоча і несуттєве для самиць та виразне для самців зростання рівня глюкози у вечірній (21.00) та нічний (03.00) періоди може бути зумовлене впливом катехоламінів на обмін вуглеводів [1]. Активізація симпатико-адреналової системи у нічних тварин спостерігається з настанням темного періоду доби: за С.С.Шаповаловою акрофаза вмісту адре-

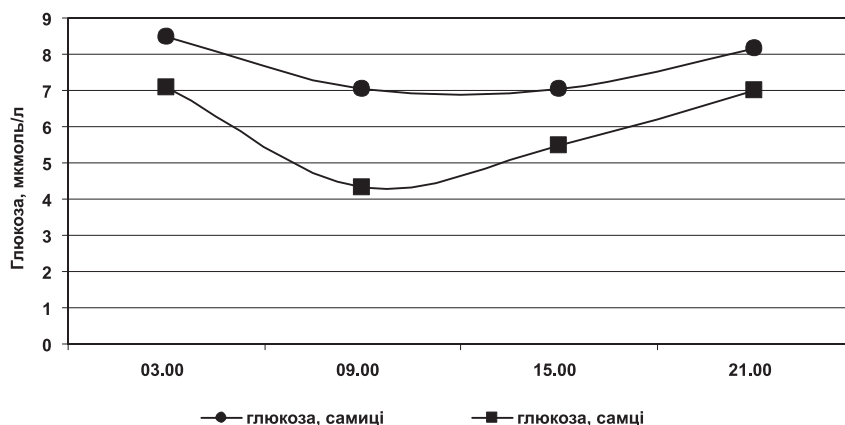


Рис. 1. Циркадіанний ритм коливання вмісту глюкози (n=64)

наліну настає о 18.00 год [5], що викликає різке зростання рівня глюкози шляхом активації фосфорилази. Норадреналіну також властивий гіперглікемічний ефект, проте він поступається такому в адреналіну. Крім того, для кортикостерону, акрофаза якого синфазна акрофазі вмісту глюкози (табл. 1), теж характерний гіперглікемічний ефект через механізм активації глюконеогенезу [1].

Слід зазначити, що хронограми циркадіанної динаміки глюкози у щурів двох статей характеризуються тотожною архітектонікою ритму, однак рівень глюкози у самиць стабільно вищий за аналогічний у самців, а о 09.00 та 15.00 годинах достовірно вищий на 62% та 29% відповідно, що може бути пов'язано з гормональним фоном самиць, оскільки естрогенам властивий прояв гіперглікемічного ефекту (табл. 1, рис. 1) [1].

Вміст глікогену в печінці характеризується наявністю чітко виразного циркадіанного ритму. Зокрема, акрофаза (03.00) даного показника у тварин двох статей складає $3,04 \pm 0,20$ мг/г для самиць та $3,02 \pm 0,10$ мг/г – для самців, а батифаза о 09.00 год у самиць складає $1,85 \pm 0,18$ мг/г та о 21.00 у самців – $1,76 \pm 0,06$ мг/г відповідно. Слід зазначити, що величина даного показника в момент акрофази перевищує таку в батифазу в 1,6 рази у самиць і в 1,7 рази у самців, що підтверджується значною амплітудою ритму $0,40 \pm 0,13$ мг/г для самиць та $0,32 \pm 0,05$ мг/г для самців при мезорі $2,27 \pm 0,09$ мг/г і $2,27 \pm 0,07$ мг/г відповідно (табл. 1, 2). Хронограма вмісту глікогену у тварин обох статей характеризується подібною архітектонікою ритму, що вказує на синхронність циркадіанного коливання вмісту даного показника у тварин обох статей та підтверджує відсутність суттєвих міжстатевих відмінностей між самицями та самцями в динаміці його зміни протягом доби (рис. 2).

Аналіз отриманих даних свідчить, що акрофаза вмісту глікогену в печінці синфазна акрофазі рівня кортикостерону сироватки крові у тварин двох статей. Зокрема о 03.00 год вміст кортикостерону максимальний і становить $139,97 \pm 6,35$ пкг/мл для самиць та $146,12 \pm 4,67$ пкг/мл для самців, тоді як о 15.00 год він мінімальний у самиць і становить $52,12 \pm 0,81$ пкг/мл, а о 09.00 у самців становить $57,17 \pm 2,32$ пкг/мл. Вміст кортикостерону в акрофазу перевищує такий в батифазу в 2,7 рази у самиць та в 2,5 рази у самців (табл. 1, 2). Суттєва динаміка вмісту кортикостерону протягом доби підтверджується амплітудою ритму даного показника $49,64 \pm 3,62$ пкг/мл для самиць та $51,09 \pm 2,31$ пкг/мл для самців при мезорі $89,85 \pm 2,07$ пкг/мл і $97,94 \pm 2,46$ пкг/мл відповідно (табл. 2). Хронограма рівня кортикостерону щурів обох статей характеризується тождоною архітектонікою ритму, що свідчить про відсутність міжстатевих відмінностей добового ритму даного показника в сироватці крові та підтверджує добову організацію життєдіяльності тварин з нічним типом активності, яким властивий інвертований людському організму ритм синтезу та секреції глюкокортикостероїдів (ГКС) [6].

Аналіз хронограм вмісту глікогену та кортикостерону у тварин обох статей, за винятком вечірнього періоду о 21.00 год, а у самиць і о 15.00 год, свідчить про синфазність коливань даних показників впродовж доби та підтверджує загальновідомий органоспецифічний ефект кортикостерону щодо стимулювання синтезу глікогену в печінці. Вечірнє зниження вмісту глікогену в гепатоцитах може бути обумовлено іншими механізмами регулювання його вмісту в тканинах печінки [1] (рис. 2).

Таким чином, аналіз показників вуглеводного обміну: рівень глюкози, глікогену та кор-

Хронобіологічна характеристика показників вуглеводного обміну (циркадіанний ритм) за програмою Cosinor-Analysis 2.4 for Excel 2000/XP (n=64)

Показники		Мезор	Амплітуда
Глюкоза, мкмоль/л	самиці	$7,69 \pm 0,23$	$0,91 \pm 0,36$
	самці	$5,97 \pm 0,14$	$1,57 \pm 0,30$
Глікоген, мг/г	самиці	$2,27 \pm 0,09$	$0,40 \pm 0,13$
	самці	$2,27 \pm 0,07$	$0,32 \pm 0,05$
Кортикостерон, пкг/мл	самиці	$89,85 \pm 2,07$	$49,64 \pm 3,62$
	самці	$97,94 \pm 2,46$	$51,09 \pm 2,31$

тикостерону як суттєво важливого в регуляції даного метаболізму свідчить про синфазність акрофаз даних показників у тварин обох статей о 03.00 год, що може вказувати на інтенсифікацію циркадіанних процесів обміну вуглеводів у цей період. Тоді як о 09.00 год вміст глюкози у тварин обох статей та глікогену у самиць мінімальний, а у самців також батифаза вмісту кортикостерону, що вказує на протифазність перебігу тим процесам, що простежуються в період акрофазі (о 03.00 год).

Загальновідомий вплив кортикостерону на процеси мембраностабілізації клітин [1]. Показник, що віддзеркалює ступінь мембраностабілізації, – активність амінотрансфераз сироватки крові, оскільки у фізіологічних умовах дані ферменти у великій кількості локалізовані в

гепатоцитах (АлАТ – у цитозолі; АсАТ – у цитозолі та мітохондріях), а їх вихід у міжклітинний простір є результатом зміни проникності клітинних мембран.

Аналіз отриманих даних свідчить, що активність АлАТ та АсАТ сироватки крові не характеризується наявністю виразного циркадіанного ритму. Акрофаза і батифаза ритму активності АлАТ у тварин обох статей синхронна та спостерігається о 15.00 год – акрофаза зі значенням показника $1,19 \pm 0,09$ мкмоль/год×мл для самиць та $0,97 \pm 0,13$ мкмоль/год×мл для самців, тоді як батифаза о 21.00 год складала $0,87 \pm 0,05$ мкмоль/год×мл для самиць та $0,88 \pm 0,06$ мкмоль/год×мл – для самців (табл. 3). Амплітуда ритму АлАТ складала $0,11 \pm 0,03$ мкмоль/год×мл для самиць і $0,01 \pm 0,02$ мкмоль/год×мл – для самців при мезо-

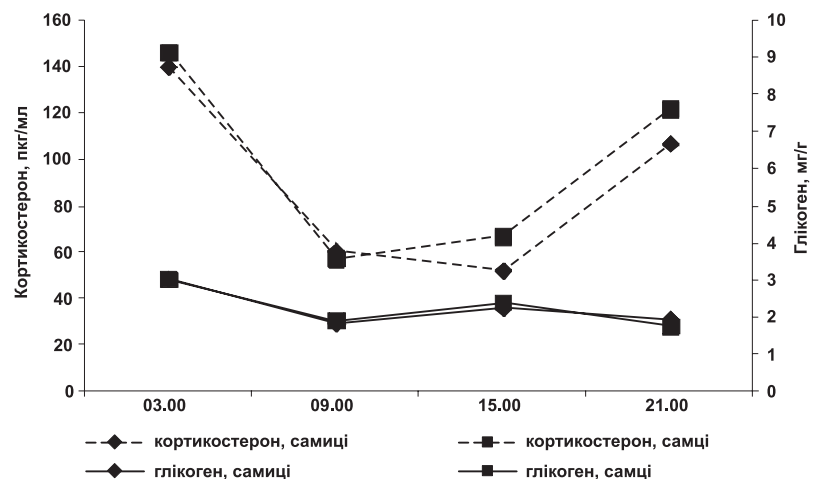


Рис. 2. Циркадіанний ритм коливання вмісту глікогену та кортикостерону (n=64)

Таблиця 3

**Циркадіанна активність АлАТ і АсАТ
в сироватці крові щурів (n=64)**

Година доби	Самиці	Аналіз даних	Самці	Аналіз даних
АлАТ, мкмоль/год×мл				
03.00	0,97±0,12		0,96±0,06	
09.00	0,94±0,05*		0,90±0,09	
15.00	1,19±0,09	++++	0,97±0,13	++++
21.00	0,87±0,05	+	0,88±0,06	+
АсАТ, мкмоль/год×мл				
03.00	0,74±0,16		0,72±0,13	
09.00	0,75±0,09		0,68±0,07	
15.00	0,95±0,05	++++	0,90±0,13	++++
21.00	0,51±0,09	+	0,58±0,07	+

Примітки:

- 1) ++++ – акрофаза досліджуваного показника;
- 2) + – батифаза досліджуваного показника;
- 3) * – відхилення показника в групі тварин однієї статі достовірно значущі (p<0,05) відносно акрофази показника.

Таблиця 4

**Хронобіологічна характеристика активності
АлАТ та АсАТ (циркадіанний ритм) за програмою
Cosinor-Analysis 2.4 for Excel 2000/XP (n=64)**

Показники		Мезор	Амплітуда
АлАТ, мкмоль/год×мл	самиці	0,99±0,03	0,11±0,03
	самці	0,93±0,04	0,01±0,02
АсАТ, мкмоль/год×мл	самиці	0,74±0,05	0,16±0,06
	самці	0,72±0,02	0,10±0,06

рі – 0,99±0,03 мкмоль/год×мл та 0,93±0,04 мкмоль/год×мл відповідно (табл. 4).

Активність АсАТ теж характеризується синфазністю акрофази та батифази показника у щурів обох статей: акрофаза спостерігається о 15.00 год – 0,95±0,05 мкмоль/год×мл для самиць та 0,90±0,13 мкмоль/год×мл для самців, батифаза о 21.00 год складала 0,51±0,09 мкмоль/год×мл та 0,58±0,07 мкмоль/год×мл відповідно (табл. 3). Амплітуда ритму АсАТ – 0,16±0,06 мкмоль/год×мл для самиць та 0,10±0,06 мкмоль/год×мл – для самців при мезорі

показника 0,74±0,05 мкмоль/год×мл та 0,72±0,02 мкмоль/год×мл відповідно (табл. 4).

Таким чином, експериментальним шляхом встановлено, що акрофаза активності АлАТ у самиць та АсАТ у самиць і самців о 15.00 (табл. 3) синхронна батифазі вмісту кортикостерону (табл. 1), що можна пояснити проявом мембраностабілізаційних властивостей даного ГКС безпосередньо шляхом зниження клітинної проникності [1].

ВИСНОВКИ

1. Вміст глюкози протягом доби не характеризується сут-

тевими коливаннями у самиць та наявністю більш виразної циркадіанної динаміки у самців з акрофазою о 03.00 год та батифазою о 09.00 год.

2. Вміст глікогену печінки суттєво коливається протягом доби у щурів обох статей, а величина показника в акрофазу (03.00) перевищує таку в батифазу (09.00) у 2,7 рази у самиць та у 2,6 рази у самців.

3. Рівень кортикостерону суттєво коливається протягом доби: акрофаза 03.00 (самиці та самці), батифаза 15.00 – самиці та 09.00 – самці. Встановлені циркадіанні максимуми та мінімуми вмісту показника підтверджують нічний тип активності даних тварин.

4. У нічний період (03.00) у щурів обох статей спостерігається синхронність акрофази вмісту глюкози, глікогену та кортикостерону та ранковий (09.00) мінімум глюкози у тварин обох статей, глікогену у самиць та кортикостерону у самців, що вказує на протифазність перебігу тим процесам, що простежуються в період акрофази.

5. Активність АлАТ та АсАТ суттєво не змінюється протягом доби, а незначне зростання активності ферментів о 15.00 ймовірно зумовлене циркадіанним мінімумом вмісту кортикостерону, вплив якого на клітинну проникність загальновідомий.

6. Проведені хронометричні дослідження на самицях та самцях дозволили встановити відсутність суттєвих міжстатевих відмінностей у циркадіанній динаміці вмісту даних показників у щурів, що при постановці подальших хронофармакологічних досліджень з вивчення хроноефективності препаратів нівелює питання відбору статі щурів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Біохімія: Підруч. / За заг. ред. проф. А.Л.Загайка, проф. К.В.Александрової. – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. НАМН України О.В.Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.

3. Дрогозов С.М. Хронофармакология наглядно (Хронофармакология в таблицах и рисунках): Справочник – учебное пособие. – Х.: Титул, 2014. – 128 с.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. – Мн: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.
5. Парахонский А.П. // Успехи современного естествознания. – 2006. – №12. – С. 68-69.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
7. Семененко С.Б. // Буковинський мед. вісник. – 2014. – Т. 18, №2 (70). – С. 99-101.
8. Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Арнебия, 2006. – 144 с.
9. Tong X. // Compr. Physiol. – 2013. – №3. – P. 917-940.

ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДІАННОЇ ДИНАМІКИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА АКТИВНОСТІ МАРКЕРІВ ЦИТОЛІЗУ У ЩУРІВ

К.О.Калько, О.Я.Мищенко, А.В.Кононенко, Т.В.Горбач*, Т.К.Юдкевич, С.М.Дрогозов

Національний фармацевтичний університет, Харківський національний медичний університет*

Ключові слова: печінка; циркадіанний ритм; вуглеводи; маркери цитолізу

Метою даної роботи було встановлення циркадіанної динаміки вуглеводного обміну та активності маркерів цитолізу у самиць та самців щурів. Для реалізації даної мети проведені відповідні хронофармакологічні дослідження із забором крові і тканини печінки у дослідних щурів у наступні години доби: 03.00, 09.00, 15.00 та 21.00. В результаті проведених досліджень встановлена наявність добових коливань рівня глікогену, вмісту кортикостерону, глюкози у самців при меншій виразності ритму останньої у самиць та практична відсутність циркадіанного ритму активності АлАТ та АсАТ у тварин обох статей. Суттєвих статевих відмінностей між щурами-самицями та щурами-самцями не виявлено. Отримані результати циркадіанної організації вуглеводного обміну і активності маркерів цитолізу у щурів слід враховувати при аналізі хронопортрету гепатопротекторів та інших препаратів.

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАНОЙ ДИНАМИКИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И АКТИВНОСТИ МАРКЕРОВ ЦИТОЛИЗА У КРЫС

Е.А.Калько, О.Я.Мищенко, А.В.Кононенко, Т.В.Горбач*, Т.К.Юдкевич, С.М.Дрогозов

Национальный фармацевтический университет, Харьковский национальный медицинский университет*

Ключевые слова: печень; циркадианный ритм; углеводы; маркеры цитолиза

Целью данной работы было установление циркадианной динамики углеводного обмена и активности маркеров цитолиза у самок и самцов крыс. Для этого проведены соответствующие хронофармакологические исследования с забором крови и ткани печени исследуемых крыс в следующие часы суток: 03.00, 09.00, 15.00 и 21.00. В результате проведенных исследований установлено наличие суточных колебаний уровня гликогена, содержания кортикостерона, глюкозы у самцов при меньшей выраженности ритма последней у самок и практическом отсутствии циркадианного ритма активности АлАТ и АсАТ у животных двух полов. Существенных половых отличий между крысами-самками и крысами-самцами не выявлено. Полученные результаты циркадианной организации углеводного обмена и активности маркеров цитолиза у крыс следует учитывать при анализе хронопортрета гепатопротекторов и других препаратов.

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12.

Тел. (57) 706-30-69. E-mail: kalko_sonkina@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 06.01.2016 р.

UDC 638.135: 615.014.2

CREATION OF PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS WITH THE ANTIFUNGAL, ANTIMICROBIAL AND KERATOLYTIC ACTIVITY

O.I.Tikhonov, O.E.Frolova*, O.S.Shpychak

National University of Pharmacy

SI "Lugansk State Medical University" of the Ministry of Health of Ukraine, Rubizhne*

Key words: propolis; "Propolis-Derma" pharmaceutical compositions; antifungal, antimicrobial and keratolytic action

The microbiological studies of "Propolis-Derma" medicated products ("Propolis-PNH", "Propolis-PSC" and "Propolis-PCD") with the antifungal, antimicrobial and keratolytic activity developed for the treatment of dermatomycoses, pityriasis versicolor, as well as diseases caused by yeast-like fungi of Candida genus have been carried out. The results of the experiments conducted indicate that the test samples studied show marked antagonistic properties against gram-positive bacteria (S. aureus, B. subtilis), the selective antibacterial ability in relation to E. Coli and the expressed antifungal action against the strains of Candida albicans genus. It has been determined that the pharmaceutical compositions proposed do not reveal the adverse action and comply with the requirements of the State Pharmacopeia of Ukraine. They can be used to treat mycoses in conditions of high resistance of fungi to traditional antifungal drugs.

Under present-day conditions pathogens of fungal diseases or dermatomycoses are pathogenic fungi parasitizing on the human skin and mucous membranes [2, 3]. Data from current literature sources indicate that their amount has considerably increased in recent years, therefore, dermatologists rather often have to diagnose pathologies with dermatophytes, yeast-like fungi of *Candida* genus, molds and dimorphic fungi, etc. [1]. According to the WHO data every fifth inhabitant of our planet is prone to affection of fungal infection [17]. Among mycoses of various degree, the fungal diseases of the feet (athlete's foot) and nail disorders (onychomycoses) are the most often. Usually the source of spreading the infection is the sick persons; however, some fungal infections are natural part of the microflora of a healthy person.

For development of affections of the skin and nails certain conditions are necessary, they include weakening of both general and local immunity, diseases of the endocrine system, dysfunction of the

skin that is a barrier between external and internal environment of the body, excessive sweating, etc. [14].

First symptoms of the fungal lesion are itching, discolouration, appearance of inflammations and the skin flaking on the affected areas. However, the main danger is not discomfort, but the waste products of fungi that exhibit toxic effects on the patient's organism [2, 8, 14]. Over time it can lead to deformation of the skin, bacterial and viral complications, therefore, treatment of skin fungal diseases should be as soon as possible when the first signs appear.

When choosing the pharmacotherapy of fungal infections the preference should be given to substances and drugs that exhibit a wide range of the therapeutic activity. In this respect, the products of beekeeping and their combinations with biologically active substances of natural and synthetic origin, namely the tincture of propolis, dimethylsulphoxide, econazole nitrate, chlorhexidine digluconate, naftifine hydrochloride, the propolis phenolic hydrophobic drug

(PPHD), the aqueous extract of propolis, etc., are of particular importance, in our opinion [18].

As aforesaid, the search for new effective antifungal drugs is also one of the pressing problems of practical healthcare.

The pharmaceutical compositions under the conditional name "Propolis-Derma" ("Propolis-PNH", "Propolis-PSC" and "Propolis-PCD") have been developed for the treatment of dermatomycoses, pityriasis versicolor, as well as diseases caused by yeast-like fungi of *Candida* genus [4, 5]. According to the data of pharmacological tests the active pharmaceutical ingredients in the composition of water-alcohol solutions of "Propolis-Derma" act on the process of sterol biosynthesis and reduce the activity of squalene epoxidase enzyme in cellular membranes of fungi, resulting in their death. "Propolis-PNH", "Propolis-PSC" and "Propolis-PCD" drugs show the fungicidal and fungistatic action in relation to yeast fungi and the fungicidal action in relation to dermatophytes, molds and dimorphic fungi; they are recommended for use in mycosis of the scalp, skin candidiasis, dermatomycosis of the trunk and extremities.

It is known from the literary sources that modern antifungal

O.I.Tikhonov – Doctor of Pharmacy, Honoured Professor of the Department of Cosmetology and Aromalogy of the National University of Pharmacy (Kharkiv)

O.Ye.Frolova – a post-graduate student of the Department of Technology of Drugs, SI "Lugansk State Medical University" of the Ministry of Health of Ukraine (Rubizhne)

Table 1

The composition of “Propolis-Derma” pharmaceutical compositions with the antifungal, antimicrobial and keratolytic action

No., the name of the sample	Composition of the sample	Amount, %
1. “Propolis-PNH”	Naftifine hydrochloride	0.1
	Tincture of propolis	99.9
2. “Propolis-PSC”	Chlorquinaldol	2.0
	Tincture of propolis	77.2
	Salicylic acid	0.8
	96% ethanol	20.0
3. “Propolis-PCD”	Chlorhexidine digluconate	8.0
	Tincture of propolis	72.0
	96% ethanol	20.0

agents should be presented in several dosage forms, each of which with certain advantages, it allows to satisfy the needs of different groups of patients providing them the minimum dosage frequency for convenience [9]. In fungal affections accompanied with the increased skin dryness and cracking it is recommended to apply the cream. On the contrary, if a patient complains about itching and appearance of moist areas on the skin, it is worth to offer a dermatological gel. To treat hair (microsporia), body folds (candidiasis) or significant skin areas (pityriasis versicolor) it is recommended to use a spray, which can be also useful for footwear or underwear, in particular socks, and it will be able to improve efficacy of treating fungal pathologies.

The availability of different dosage forms provides a comfortable therapy for any form of fungal skin lesions. It should be noted that frequency of application and duration of therapy with “Propolis-Derma” medicated products depend on the nature and severity of the pathological process.

Materials and Methods

The aim of this work is to develop “Propolis-Derma” pharmaceutical compositions with the antifungal, antimicrobial and keratolytic activity. Due to the optimal ratio active substances and exci-

ipients they can exhibit a high therapeutic effect in mixed infectious diseases of the skin and provide a wider range of the fungicidal and antimicrobial action. The compositions under research are “Propolis-PNH”, “Propolis-PSC” and “Propolis-PCD”, and they contain: 1) the tincture of propolis and naftifine hydrochloride; 2) tincture of propolis, chlorquinaldol, salicylic acid and ethanol; 3) the tincture of propolis, chlorhexidine hydrochloride and ethanol [5, 6, 7]. The compositions of the experimental samples of drugs are presented in Table 1.

The pharmaceutical compositions developed (Tab. 1) were subjected to microbiological activity tests conducted at the State Institution “Institute of Microbiology and Immunology named after I.I.Mechnikov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” under the supervision of the head of the Laboratory of Biochemistry of Microorganisms and Nutrient Media, Candidate of Biology, senior researcher T.P.Osolodchenko.

The antimicrobial activity of the experimental samples of “Propolis-Derma” was determined by the agar (well) diffusion method. A set of reference strains of such microorganisms as *S. aureus* ATSS 6538, *E. coli* ATSS 8739, *P. aeruginosa* ATSS 9027, *B. subtilis* ATSS 6633, *C. albicans* ATSS 1023 1 and

clinical strains of *Candida* fungi were used in the study. The general plan of the research was as follows: tests were carried out by the method based on the ability of medicinal substances to penetrate into agar.

Petri dishes were filled with two layers of the solid medium. The lower layer was 10 ml of the melted starvation agar (medium 3), the upper layer was the nutrient medium for the corresponding test strain. After cooling of the lower layer of agar three steel thin-walled cylinders (the internal diameter – 6.0 ± 0.1 mm, the height – 10.0 ± 0.1 mm) were placed at an equal distance from each other and from the edge of the dish. Around the cylinders the upper layer was filled with 13.5 ml of the melted agar cooled to 45-48°C, mixed with the inoculation dose of a test microorganism (1.5 ml of the microbial suspension with the concentration corresponding to the type of a microorganism). After cooling of the upper layer of agar the cylinders were removed by a sterile forceps, and 0.25-0.3 ml of the drug studied was placed in the wells.

Processing of the results was conducted in 24 hours by measuring the inhibition zone, including the diameter of wells. Measurements were performed with the accuracy up to 1 mm taking into account the complete absence of visible growth.

The results obtained were assessed by the following criteria:

- a 6 mm diameter area was assessed as the absence of the antimicrobial effect;
- a 7-14 mm diameter area – as a negligible antimicrobial effect;
- a 15-19 mm diameter area – as a moderate antimicrobial effect;
- a 20 mm and more – as a high antimicrobial effect.

The data obtained were analysed by the methods of variation statistics. The acceptable significance level is $p < 0.05$.

Table 2

The results of growth inhibition of microorganisms in “Propolis-Derma” drugs under study

Name of the sample	The inhibition zone, mm				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Sample 1 “Propolis-PNH”	25	20	30	*	*
Sample 2 “Propolis-PSC”	25	25	30	*	*
Sample 3 “Propolis-PCD”	25	25	30	*	*

Note: “-” – the inhibition zone is absent; “*” – samples require repeated studies.

Results and Discussion

The results of the antimicrobial activity screening (Tab. 2) indicate the ability of the test samples studied inhibit the growth of microorganisms. The results of this work show that these test samples exhibit marked antagonistic properties against gram-positive bacteria (*S. aureus*, *B. subtilis*) and the selective antibacterial ability in relation to *E. coli*.

Considering the expressed activity in relation to fungi of *Candida* genus it was expedient to focus on determining the antifungal abilities of the samples of the drugs under study. In our experiments the reference culture of *C. albicans* and some cultures of *Candida* genus fungi isolated in a clinical setting were used. The fungi of *Candida albicans* genus freshly isolated showed the whole complex of signs inherent to this type of fungi. The results of the experiment are presented in Table 3.

The results of the screening in determining the sensitivity of *Candida albicans* genus fungi to the samples of “Propolis-Derma” pharmaceutical compositions showed that the reference culture and clinical strains of *Candida albicans* genus fungi were the most sensi-

tive to test samples 1 “Propolis-PNH” and 2 “Propolis-PSC” (the inhibition zone ranged within 40-55 mm). One should also note the high sensitivity of clinical strains to these drugs compared with the reference culture and the presence of a high fungicidal activity in samples 1 and 2 and a moderate activity in sample 3 “Propolis-PCD”.

Considering analysis of the literature sources and the results of our own microbiological studies of “Propolis-Derma” pharmaceutical compositions it should be noted that it is expedient to use these active substances, in particular the tincture of propolis, chlorhexidine digluconate, chlorquinaldol, salicylic acid and naftifine hydrochloride, when developing new domestic medicated products for dermatological practice.

According to the literature data and the research results the tincture of propolis contains approximately seven natural antibiotics to which microorganisms do not adapt and about fifty biologically active substances that lead to a wide spectrum of the pharmacological action [18]. The drug is also applied to treat the pathological conditions caused by bacteria [18]. Due to its antifungal properties it can be successfully

used in yeast, candidal vaginal infection caused by fungi and in the case of common fungal infections – on hands, legs and nails [11, 13, 15]. The analgesic, emollient and plastic action of propolis allowed to use it as a base for keratolytic ointments in combinations with other drugs, particularly salicylic acid. The alcoholic tincture of propolis shows antiseptic (antibacterial, antiviral and antifungal), wound-healing, analgesic, antipruritic, antitoxic and antioxidant properties, decreases blood clotting, reduces the vascular spasm, stimulates metabolic and protective reactions of the body [18].

Chlorquinaldol is used in inflammatory diseases of the mouth, stomatitis, fungal affection of the oral cavity, colpitis and vulvovaginitis of the fungal and bacterial etiology, dysentery, salmonellosis, bacterial food poisoning, dysbacteriosis. However, this substance does not solve the problem in case of mycoses complicated by hyperkeratosis, but effectively prevents the secondary fungal infections [16].

Salicylic acid is widely used in organic synthesis and functions as a plant hormone. It is a derivative of metabolism of salicyl –

Table 3

The indicators of the antifungal action of “Propolis-Derma” drugs

Name of the sample	The inhibition zone, mm			
	<i>C. albicans</i>	Clinical strain 1529	Clinical strain 1434	Clinical strain 1671
Sample 1 “Propolis-PNH”	52	40	45	45
Sample 2 “Propolis-PSC”	50	53	55	50
Sample 3 “Propolis-PCD”	32	40	30	28

the most popular drug in the treatment of acne [10, 18].

Chlorhexidine hydrochloride is an antiseptic, which is used in the form of digluconate in the finished dosage forms. Chlorhexidine has been successfully used as a skin antiseptic and disinfectant for over 60 years [10].

Naftifine hydrochloride is an antifungal agent for external application, which belongs to the class of allylamines. It provides a high activity against various fungi (dermatophytes, molds and yeast-like fungi *in vitro*), exhibits mainly the fungicidal effect on dermatophytes and molds, as well as fungistatic or fungicidal properties on yeast-like fungi depending on their strain.

With regard to the mechanism of action of most antifungal drugs, it is associated with interaction of the key enzymes affecting the process of the biosynthesis of ergosterol, which is part of fungal cell membranes at the major stages: acetyl – coenzyme A – squalene – lanosterol – ergosterol [9]. Moreover, the fungicidal action of allylamines is associated with disturbance of stage 3 of the ergosterol biosynthesis by inactivation of squalene epoxidase enzyme. It leads to deficiency of ergosterol in the cellular membrane and accumulation of squalene, which is a toxic substance that causes death of the fungal cell [12].

Drugs of this group do not affect the cytochrome P₄₅₀ system and the synthesis of human ste-

roid structures carrying out with involvement of cytochrome P₄₅₀-dependent enzyme – 14 alpha-demethylase. Considering the fact that most drugs are metabolized by the cytochrome P₄₅₀ system naftifine hydrochloride can be prescribed in mycoses of different etiology to the elderly people with comorbidities requiring administration of other medicines [4].

In addition, it was found, for example, that the action of naftifine hydrochloride depends on the pH value; the highest activity of the drug is observed in the range of the neutral pH values. Naftifine hydrochloride inhibits squalene epoxidase, suppressing the biosynthesis of ergosterol – the essential component of fungal cell membranes. As a result, deficiency of ergosterol and the growth of the fungal cells stop.

Hence, the fungistatic action of naftifine hydrochloride is explained by insufficient production of ergosterol hormone. On the other hand, accumulation of squalenes associated with inhibition of squalene epoxidase leads to certain degenerative intracellular processes, for instance, deposition of lipid droplets. This accumulation of squalene is not only in cellular membranes, but also in other membranes. Disturbance of properties of membranes and all intercellular processes associated with lipid membranes can cause the cell wall damage, and it explains the fungicidal action of naftifine hydrochloride.

Thus, the tests indicate a marked antifungal effect of “Propolis-Derma” medicated products against strains of *Candida albicans* genus fungi. Moreover, the samples 1 and 2 should be considered to be the most promising for further study. The clinical trials conducted have shown that the combinations proposed do not have side effects, except for individual intolerance of ingredients included in the composition of the samples under study.

CONCLUSIONS

1. “Propolis-Derma” medicated products with the antifungal, antimicrobial and keratolytic activity containing the tincture of propolis and such active pharmaceutical ingredients as naftifine hydrochloride or chlorquinaldol, salicylic acid and ethanol, or chlorhexidine hydrochloride and ethanol have been developed.

2. The results of microbiological studies of the pharmaceutical compositions proposed indicate that the test samples studied show marked antagonistic properties against gram-positive bacteria (*S. aureus*, *B. subtilis*), the selective antibacterial ability in relation to *E. Coli* and the antifungal action against the strains of *Candida albicans* genus.

3. The samples of drugs “Propolis-PNH”, “Propolis-PSC”, “Propolis-PCD” under study meet the requirements of the SPhU and can be used to treat mycoses in conditions of high resistance of fungi to traditional antifungal drugs.

REFERENCES

1. Абдалкин М.Е. // Электронный науч. журн. «Современные проблемы науки и образования». – 2011. – №4.
2. Багирова Н.С. // Злокачественные опухоли. – 2013. – №2 (6). – С. 3-11.
3. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. // Рус. мед. журн. (Дерматол.) – 2011. – Т. 19, №11. – С. 688-692.
4. Ващенко О.О., Калинюк Т.Г., Зайченко О.І. // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, №4. – С. 17-21.
5. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи від 30.06.2016 № 05.03.02-07/22191. Рецепттури на лосьйони косметичні: «Прополіс – ПСХ» РЦ № 3320715444-01:2016; «Прополіс – ПХД» РЦ № 3320715444-02:2016; «Прополіс – ПНГ» РЦ № 3320715444-03:2016 відповідно до ДСТУ 4093-2002 «Лосьйони та тоніки косметичні. Технічні умови». – К.: Державна санітарно-епідеміологічна служба, 2016. – 1 с.

6. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи від 30.06.2016 № 05.03.02-04/22198. Лосьйони косметичні: «Прополіс – ПСХ», «Прополіс – ПХД», «Прополіс – ПНГ» відповідно до ДСТУ 4093-2002 «Лосьйони та тоніки косметичні. Технічні умови». – К.: Державна санітарно-епідеміологічна служба, 2016. – 2 с.
7. ДСТУ 4093-2002 «Лосьйони та тоніки косметичні». Технічні умови. Видання офіційне. – К.: Держстандарт України, 2002. – 8 с.
8. Закирова А.А., Файзуллина Е.В. // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2014. – №30. – С. 3-9.
9. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: Руководство для врачей. – М.: Премьер МТ, 2007. – 336 с.
10. Косинец А.Н., Фролова А.В., Булавкин В.П., Окулич В.К. // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13, №2. – С. 70-77.
11. Мельникова Н.В. Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів антимікотичної дії з олією чебрецю: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В.Мельникова. – Запоріжжя, 2015. – 24 с.
12. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: «Бином – пресс», 2008. – 440 с.
13. Тихонов О.І., Фролова О.Є., Гудзенко О.П., Барнатович С.В. // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 77-81.
14. Файзуллина Е.В. Онихомикозы: эпидемиология, факторы риска, пути оптимизации медицинской помощи. – Казань: «Медицина», 2010. – 204 с.
15. Чорна Н.А. Розробка складу та технології гомеопатичної мазі для застосування в дерматології: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Х., 2009. – 23 с.
16. Bulkina N.V., Panchenko A.D. // Saratov J. of Med. Sci. Res. – 2011. – Vol. 7, №1 (Suppl.). – P. 319-321.
17. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance // Bulletin of the World Health Organization. – 2011. – №89. – P. 390-392.
18. Tikhonov A.I., Iarnykh T.G., Chernych V.P., Zupanets I.A., Tikhonova S.A. Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych // Pod redakcja akademika A.I. Tichonowa Redaktor wydania polskiego prof. dr hab. Bogdan Kedzia. – Krakow: Drukarnia "Marka", 2005. – 274 p.

СТВОРЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ АНТИГРИБКОВОЇ, АНТИМІКРОБНОЇ І КЕРАТОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ

О.І.Тихонов, О.Є.Фролова*, О.С.Шпичак

Національний фармацевтичний університет, Державний заклад «Луганський державний медичний університет» МОЗ України, м. Рубіжне*

Ключові слова: прополіс; фармацевтичні композиції «Прополіс-Дерма»; протигрибкова дія; антимікробна дія; кератолітична дія

Проведені мікробіологічні дослідження лікувально-профілактичних засобів «Прополіс-Дерма» («Прополіс-ПНГ», «Прополіс-ПСХ» та «Прополіс-ПХД») з протигрибковою, антимікробною і кератолітичною активністю, створених для лікування дерматомікозів, різнобарвного лишая, а також захворювань, спричинених дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Результати проведених випробувань свідчать, що досліджувані тест-зразки проявляють виражені антагоністичні властивості по відношенню до грампозитивних бактерій (*S. aureus*, *B. subtilis*) та вибірково антибактеріальну здатність до *E. coli*, а також виражену антифунгальну дію відносно штамів грибів роду *Candida albicans*. Встановлено, що запропоновані фармацевтичні композиції не проявляють побічної дії та відповідають вимогам Державної фармакопеї України і можуть бути використані для лікування мікозів в умовах високої резистентності грибків до традиційних протигрибкових лікарських засобів.

СОЗДАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ, ПРОТИВОМИКРОБНОЙ И КЕРАТОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ**А.И.Тихонов, О.Е.Фролова*, О.С.Шпичак****Национальный фармацевтический университет, Государственное заведение «Луганский государственный медицинский университет» МЗ Украины, г. Рубежное****Ключевые слова: прополис; фармацевтические композиции «Прополис-Дерма»; противогрибковое, противомикробное и кератолитическое действие*

*Проведены микробиологические исследования лечебно-профилактических средств «Прополис-Дерма» («Прополис-ПНГ», «Прополис-ПСХ» и «Прополис-ПХД») с противогрибковой, противомикробной и кератолитической активностью, созданных для лечения дерматомикозов, разноцветного лишая, а также заболеваний, вызванных дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Результаты проведенных испытаний показывают, что исследуемые тест-образцы проявляют выраженные антагонистические свойства в отношении грамположительных бактерий (*S. aureus*, *B. subtilis*) и выборочную антибактериальную способность к *E. coli*, а также выраженное антифунгальное действие в отношении штаммов грибов рода *Candida albicans*. Установлено, что предложенные фармацевтические композиции не проявляют побочного действия и отвечают требованиям Государственной фармакопеи Украины и могут быть использованы для лечения микозов в условиях высокой резистентности грибов к традиционным противогрибковым лекарственным средствам.*

Address for correspondence:

4, Valentynivska str., Kharkiv, 61168, Ukraine.

Tel. (50) 400-75-82. E-mail: shpichak_oleg@ukr.net.

National University of Pharmacy

Received in 28.07.2016

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

Назустріч VIII Національному з'їзду фармацевтів України 3

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

PROTEFLAZID®: CLINICAL AND ECONOMIC SUBSTANTIATION FOR USE IN THERAPY OF HERPES INFECTION /
I.A.Zupanets, T.S.Sakharova 6
Протефлазид®: клініко-економічне обґрунтування застосування у терапії герпетичної інфекції /
I.A.Зупанець, Т.С.Сахарова
Протефлазид®: клинико-экономическое обоснование применения в терапии герпетической инфекции /
И.А.Зупанец, Т.С.Сахарова

СИСТЕМА ЕТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЛИТОВСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ:
СТРУКТУРА, ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ, ПУТИ РАЗВИТИЯ /
С.В.Пахарина, В.Е.Доброва 13
The system of ethical review of biomedical research in Lithuania: structure, peculiarities of functioning,
ways of development / S.V.Pakharyna, V.Ye.Dobrova
Система етичної експертизи біомедичних досліджень у Литовській республіці: структура,
особливості функціонування, шляхи розвитку / С.В.Пахаріна, В.Є.Доброва

АТЕРОСКЛЕРОЗ: ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ФІТОЗАСОБІВ / I.A.Зупанець, А.Таттіс,
С.К.Шебеко, I.A.Отришко, А.С.Шаламай, О.О.Добровольний 18
Atherosclerosis: therapeutic and preventive possibilities of herbal medicines / I.A.Zupanets, A.Tattis, S.K.Shebeko,
I.A.Otrishko, A.S.Shalamay, O.O.Dobrovolnyi
Атеросклероз: лечебно-профилактические возможности фитосредств / И.А.Зупанец, А.Таттис, С.К.Шебеко,
И.А.Отришко, А.С.Шаламай, А.А.Добровольный

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

METADOXINE REGULATION OF ELIMINATION OF ETHANOL AND ITS METABOLITES FROM THE RAT'S BODY /
М.Я.Головенко, О.В.Карпова, I.Yu.Borisyuk 24
Регулювання метадоксином елімінації етанолу і його метаболітів з організму щурів / М.Я.Головенко,
О.В.Карпова, I.Ю.Борисюк
Регуляция метадоксином элиминации этанола и его метаболитов из организма крыс / Н.Я.Головенко,
О.В.Карпова, И.Ю.Борисюк

THE STUDY OF THE ANTIGOITROGENIC EFFECT OF THE EXTRACT FROM *LAMINARIA* ON THE MODEL
OF MERCAZOLILUM-INDUCED HYPOTHYROIDISM / V.O.Orlova, V.M.Kravchenko, O.A.Scherbak,
V.A.Georgiyants, I.M.Vladymyrova 29
Дослідження антигоїтрогенного ефекту екстракту ламінарії на моделі мерказолілового
гіпотиреозу / В.О.Орлова, В.М.Кравченко, О.А.Щербак, В.А.Георгіянец, I.М.Владимирова
Исследование антигобогенного эффекта экстракта ламинарии на модели мерказолилового
гипотиреоза / В.А.Орлова, В.Н.Кравченко, Е.А.Щербак, В.А.Георгиянец, И.Н.Владимирова

THE STUDY OF EFFECTS OF "CHONDROLIFE" COMBINED CREAM-GEL IN THE SPONTANEOUS PAIN SENSITIVITY
EXPERIMENT / S.K.Shebeko, S.M.Zimin 34
Експериментальне вивчення впливу комбінованого крем-гелю «Хондролайф» на спонтанну більову
чутливість / С.К.Шебеко, С.М.Зімін
Экспериментальное изучение влияния комбинированного крем-геля «Хондролайф» на спонтанную
болеую чувствительность / С.К.Шебеко, С.М.Зимин

ВПЛИВ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ ДОКСИЦИКЛІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ІМУНОФЕРМЕНТНІ ПОКАЗНИКИ ЩУРІВ З КОЛАГЕН-ІНДУКОВАНИМ АРТРИТОМ / К.М.Ткаченко, І.А.Отришко, С.К.Шебеко.....	39
The effect of the composition containing the combination of doxycycline hydrochloride and glucosamine hydrochloride on the immunosorbent indicators in rats with collagen-induced arthritis / К.М.Ткаченко, І.А.Отришко, S.K.Shebeko	
Влияние композиции на основе комбинации доксициклина гидрохлорида и глюкозамина гидрохлорида на иммуноферментные показатели крыс с коллаген-индуцированным артритом / Е.М.Ткаченко, И.А.Отришко, С.К.Шебеко	
ДОСЛІДЖЕННЯ ДОЗОЗАЛЕЖНОСТІ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО ЕФЕКТУ ПРЕПАРАТУ «КАПІКОР» ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТУ / Т.С.Жулай, С.К.Шебеко	44
The study of the dose-dependent cerebroprotective effect of “Kapikor” medicine under the experimental conditions /Т.С.Жулай, S.K.Shebeko	
Исследование дозозависимости церебропротекторного эффекта препарата «Капикор» в условиях эксперимента / Т.С.Жулай, С.К.Шебеко	
ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДІАННОЇ ДИНАМІКИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА АКТИВНОСТІ МАРКЕРІВ ЦИТОЛІЗУ У ЩУРІВ / К.О.Калько, О.Я.Мищенко, А.В.Кононенко, Т.В.Горбач, Т.К.Юдкевич, С.М.Дроговоз	49
Peculiarities of the circadian dynamics of the carbohydrates metabolism and cytolysis markers in rats / К.О.Калко, О.Я.Міщенко, А.В.Кононенко, Т.В.Горбач, Т.К.Юдкевич, S.M.Drogovoz	
Особенности циркадианной динамики углеводного обмена и активности маркеров цитолиза у крыс / Е.А.Калько, О.Я.Мищенко, А.В.Кононенко, Т.В.Горбач, Т.К.Юдкевич, С.М.Дроговоз	
CREATION OF PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS WITH THE ANTIFUNGAL, ANTIMICROBIAL AND KERATOLYTIC ACTIVITY / О.І.Тихонов, О.Е.Фролова, О.С.Шпичак	54
Створення фармацевтичних композицій антигрибкової, антимікробної і кератолітичної активності / О.І.Тихонов, О.Є.Фролова, О.С.Шпичак	
Создание фармацевтических композиций противогрибковой, противомикробной и кератолитической активности / А.И.Тихонов, О.Е.Фролова, О.С.Шпичак	

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

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 02.09.2016 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умовн. друк. арк. 7,91. Обліков.-вид. арк. 9,15
Тираж 100 прим.