

Рекомендована д. біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 615.254.7: 615.015.38:57.084.1:57.086

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «ФЛАРОСУКЦИН» НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ

©Т. І. Єрмоленко<sup>1</sup>, І. А. Зупанець, А. С. Шаламай<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет

Національний фармацевтичний університет, Харків

<sup>2</sup>ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХВЗ», Київ

**Резюме:** наведено результати вивчення впливу оригінального препарату «Фларосукцин» на функціональний стан центральної нервової та серцево-судинної систем за умов тримісячного застосування. Установлено, що оригінальний комбінований препарат «Фларосукцин» при тривалому внутрішньошлунковому введенні білим щурам у дозі 8,0 мл/кг не чинить будь-якого небажаного впливу на функціональний стан центральної нервової і серцево-судинної систем.

**Ключові слова:** центральна нервова система, серцево-судинна система, функціональний стан, оригінальний препарат «Фларосукцин».

**Вступ.** На даний час на фармацевтичному ринку України представлено обмежений асортимент лікарських засобів, здатних чинити коригувальний вплив на патогенетичні ланки розвитку сечокам'яної хвороби (СКХ) та покращувати якість життя хворих даного профілю. Доказово виправданим вважають застосування у комплексній терапії/профілактиці хворих на СКХ лікарських препаратів уролітолітичної дії, проте й цей медикаментозний підхід має певні недоліки [4-6, 10, 11].

Нещодавно на ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» розроблено інноваційний комбінований лікарський препарат «Фларосукцин», який не має аналогів на фармацевтичному ринку України, оскільки у своєму складі містить рослинні компоненти, які чинять спазмолітичну, протизапальну, діуретичну та антимікробну дії, а також буферну суміш сукцинатів натрію, калію та магнію. За рахунок буферної суміші препарат підтримує рН сечі в межах 6,8–7,3, що сприяє значному підвищенню розчинення солей сечової кислоти, кальцію, оксалатних і змішаних солей. Разом із тим, вміст у складі «Фларосукцину» таких макроелементів, як натрій, калій та магній, а також тривалий курс його застосування наводять на думку про можливе втручання препарату в електролітний обмін, яке може мати не зовсім сприятливий характер для організму. Відомо, що дисбаланс першої четвірки «обов'язкових» елементів – натрію, калію, магнію і кальцію – негативно позначається на стані електрофізіологічних процесів,

які лежать в основі життєво важливих функцій, зокрема серцево-судинної (ССС) і центральної нервової (ЦНС) систем [1].

З огляду на наведене, метою даного дослідження стало вивчення впливу препарату «Фларосукцин» на функціональний стан центральної нервової і серцево-судинної систем лабораторних тварин при тривалому застосуванні (3 місяці), що відповідає середній тривалості курсового приймання уролітолітичних засобів хворими на СКХ.

**Методи дослідження.** Досліди з вивчення впливу препарату «Фларосукцин» на функціональний стан ЦНС і ССС при тривалому застосуванні проводили на нелінійних білих щурах обох статей масою 170–215 г, яких поділили на 2 групи (по 10 самців та 10 самок у кожній): групу інтактного контролю і групу тварин, які протягом 3-х місяців отримували фларосукцин у дозі 8 мл/кг внутрішньошлунково один раз на день. Інтактним тваринам протягом усього терміну вводили еквівалентний об'єм води.

Для оцінки впливу препарату «Фларосукцин» на функціональний стан ЦНС використовували загальноприйнятій у експериментальній токсикології інтегральний тест «відкрите поле» [3, 8]. Вивчення поведінкових реакцій щурів цим методом дозволяє оцінити ступінь впливу препарату на рухову активність (кількість перетятих секторів і вертикальних стійок), орієнтувально-дослідницьку реакцію (кількість обстежених отворів) і емоційну реактивність (кількість фекальних кульок, кількість уринацій та актів грумінгу)

тварин. Для загальної оцінки стану ЦНС підраховували суму всіх активностей.

Для визначення впливу препарату «Фларосукцин» на функціональну активність ССС проводили ЕКГ-дослідження за допомогою електрокардіографа ЕКОЗМ у II стандартному відведенні. Для ЕКГ-обстеження тварин попередньо наркотизували, вводючи внутрішньочеревно 1 % розчин барбамілу з розрахунку 0,7 мл/100 г [3].

Аналіз показників здійснювали у динаміці (на 30-ту і 90-ту доби експерименту), порівнюючи дані щурів, які отримували фларосукцин, з аналогічними показниками тварин інтактної групи.

Після завершення експерименту тварин умертвляли відповідно до існуючих рекомендацій [3, 9], вилучали серце та мозок, які обстежували макро- та мікроскопічно. Для мікроскопічного

вивчення застосовували уніфіковані методи гістологічної техніки та світлової мікроскопії [2, 7].

**Результати й обговорення.** Тривале (протягом 3-х місяців) введення фларосукцину білим щурам дослідних груп не позначилось будь-яким чином на інтегральних показниках стану тварин. За зовнішнім виглядом (стан шкірних покривів та слизових оболонок), ставленням до їжі та пиття, поведінкою дослідні тварини суттєво не відрізнялись від тварин інтактної групи. Протягом усього експерименту не було жодного випадку загибелі піддослідних щурів.

Результати дослідження впливу препарату «Фларосукцин» на показники, які відображають функціональний стан центральної нервової системи в тесті «відкрите поле», наведено у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Показники функціонального стану ЦНС щурів на тлі застосування препарату «Фларосукцин» на 90-ту добу дослідження

Показник тесту «відкрите поле»	Інтактний контроль		Фларосукцин (8,0 мл/кг)	
	самці, n=10	самки, n=10	самці, n=10	самки, n=10
Кількість перетятих квадратів	14,06±0,54	24,10±0,92	12,33±0,61	22,09±0,84
Кількість обстежених отворів	7,71±0,52	12,05±0,46	6,48±0,44	10,04±0,38
Кількість вертикальних стійок	3,46±0,44	6,02±0,23	3,37±0,52	5,27±0,50
Кількість грумінгів	2,03±0,32	2,57±0,50	2,01±0,08	2,17±0,36
Кількість болюсів	1,43±0,41	2,54±0,50	1,58±0,51	2,37±0,67
Кількість уринацій	0,20±0,20	0,40±0,24	2,45±0,50*	1,94±0,32*

**Примітки:** \* – розбіжність вірогідна відносно значення інтактних тварин; n – кількість тварин у групі.

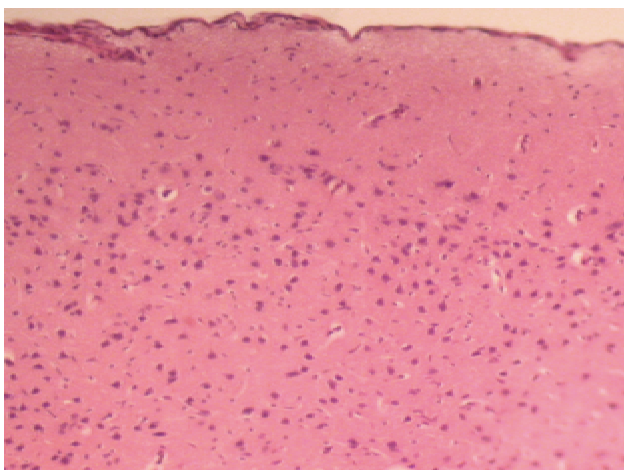
Як видно з таблиці 1, сума показників вегетативного супроводження емоційних реакцій (болюси, грумінги) у тварин обох статей, які протягом 3-х місяців отримували оригінальний препарат, практично не відрізнялась від аналогічних показників інтактних щурів. Не спостерігали вірогідної розбіжності у реалізації локomotorної і дослідницької функцій дослідних та інтактних тварин (табл. 1). Варто лише відмітити, що на тлі застосування фларосукцину з вірогідною розбіжністю відносно значення інтактних тварин зростала кількість уринацій як у піддослідних самців (у 12 разів), так і в самок (у 5 разів). Це явище зумовлене діуретичною активністю комбінованого препарату, завдяки наявності у його складі фітокомпонентів, а саме: біологічно активних речовин астрагалу серпоплідного, листя берези та квіток липи.

На підтвердження відсутності у препарату «Фларосукцину» негативного впливу на структурно-функціональний стан центральної нервової системи за умов тривалого застосування проводили гістоморфологічне дослідження тканини мозку піддослідних тварин порівняно з інтактними. У ході вивчення мікропрепаратів головного мозку інтактних щурів виявляється

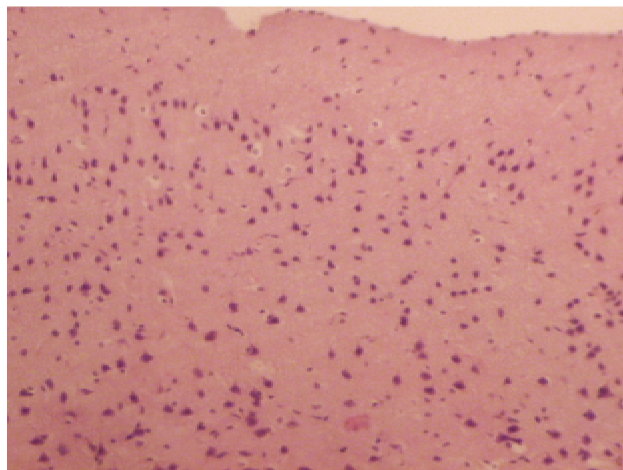
гістологічна картина, що відповідає нормальній будові тканин центральної нервової системи (рис. 1). Ламінарність і вертикальна упорядкованість нейронів сенсомоторної зони кори головного мозку добре виражена. Шари відрізняються один від одного кількістю нервових клітин, їх формою і розмірами. Добре виражені молекулярний шар, що містить мало клітин і багато волокон, зрізаних у різних напрямках, зернистий шар, багатий на дрібні нейрони, шар пірамідних клітин і шар поліморфних клітин. Переважають нейрони з чіткими межами, ядро світле, розташоване в центрі нейрона, ядро правильної округлої форми, середніх розмірів. Судини головного мозку і м'якої оболонки помірно повнокровні, будова їх стінки відповідає нормальній (рис. 1).

Дослідження мікропрепаратів тканини мозку тварин, які протягом 3-х місяців отримували препарат «Фларосукцин» у дозі 8,0 мл/кг, показало, що візуально кількісне співвідношення між нейронами і гліальними клітинами в корі головного мозку не відрізняється від показників інтактних тварин, шари добре виражені (рис. 2).

Таким чином, результати тесту «відкрите поле» та морфологічне дослідження тканини мозку



**Рис. 1.** Морфоструктура кори головного мозку інтактних щурів. Ділянка сенсомоторної зони. Чітко виражена ламінарність шарів (гематоксилін-еозин, x250).



**Рис. 2.** Морфоструктура кори головного мозку щурів на тлі тривалого застосування препарату "Фларосукцин" у дозі 8,0 мл/кг. Пошаровість сенсомоторної зони збережена, морфологія нейрокитів нормальна (гематоксилін-еозин, x250).

білих щурів, які протягом 3-х місяців отримували фларосукцин у дозі 3,0 мл/кг, засвідчують відсутність в оригінального препарату негативного впливу на структурно-функціональний стан центральної нервової системи.

Іншим фрагментом наших досліджень стало

**Таблиця 2.** Динаміка показників ЕКГ щурів на тлі застосування препарату "Фларосукцин" на 90-ту добу дослідження

Показник ЕКГ	Інтактний контроль		Фларосукцин (8,0 мл/кг)	
	самці, n=10	самиці, n=10	самці, n=10	самиці, n=10
Тривалість інтервалу RR, с	0,130±0,005	0,126±0,005	0,125±0,005	0,120±0,004
Тривалість інтервалу PQ, с	0,043±0,002	0,038±0,001	0,037±0,001	0,032±0,001
Тривалість інтервалу QT, с	0,073±0,003	0,071±0,003	0,067±0,003	0,065±0,002
Тривалість комплексу QRS, с	0,026±0,001	0,020±0,001	0,022±0,001	0,023±0,001
Вольтаж зубця Р, mV	0,079±0,003	0,075±0,003	0,082±0,003	0,067±0,003
Вольтаж зубця Т, mV	0,149±0,006	0,141±0,005	0,139±0,005	0,155±0,006
Вольтаж зубця R, mV	0,373±0,014	0,331±0,013	0,359±0,014	0,364±0,014

З даних, наведених у таблиці 2, видно, що тривале застосування досліджуваного препарату не чинило будь-якого небажаного впливу на активність мембранозалежних електрофізіологічних процесів у серці. Показники передсердної (PQ) та шлуночкової провідності (QRS), часу збудження шлуночків у момент систоли (інтервал Q-T) не мали достовірних відмінностей від аналогічних показників щурів із групи інтактного контролю, а варіювання їх значень перебували в межах фізіологічної норми для тварин.

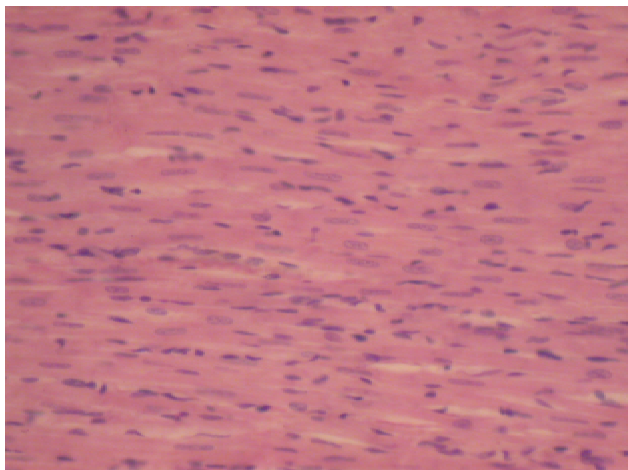
На фізіологічному рівні залишались також показники, які характеризують скорочувальну активність міокарда – потенціали Р, Т та R. Отже, тривале застосування фларосукцину не спричиняє порушень як провідної, так і скорочуваль-

ної функцій серця, основним рушійним механізмом яких є трансмембранний обмін електролітів. Про відсутність у препарату «Фларосукцин» небажаного впливу на структурно-функціональний стан серця свідчили також дані морфологічного дослідження, які порівнювали з даними інтактних тварин (рис. 3).

На мікропрепаратах міокарда щурів спостерігається однотипна морфологічна структура. Серцеві м'язові волокна, що анастомозують між собою, нормальної товщини, з елементами ендомізю, співвідношення між якими перебуває в межах норми. Ядра складових їх кардіоміоцитів подовжено-овальної форми, нормохромні, локалізовані звичайно. Міжволоконні простори невеликі, клітинна насиченість їх у більшості тва-

рин помірна. Вставні диски добре видно, поперечна посмугованість міофібрил, що займають усю вільну від ядра саркоплазму кардіоміоцитів, виражена нормально. Судини помірно повнокровні (рис. 3).

На жодному з мікропрепаратів серця щурів, які отримували фларосукцин, синтиціальна структура серцевих м'язів не змінена. М'язові

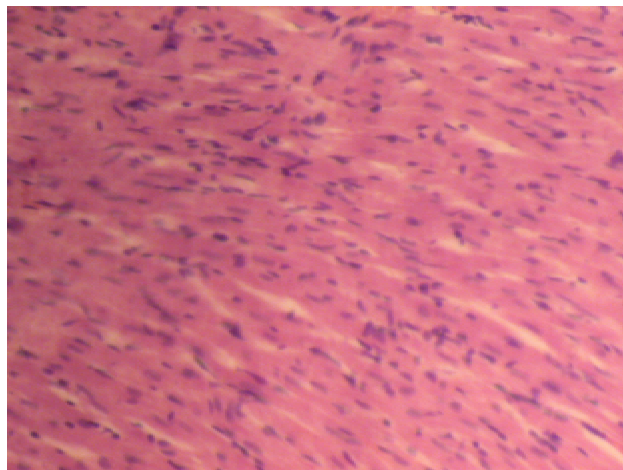


**Рис. 3.** Морфоструктура міокарда інтактних щурів. Нормальна синтиціальна структура серцевих м'язових волокон, подовжені нормохромні ядра (гематоксилін-еозин, x250).

**Висновки.** 1. Тривале (протягом 3-х місяців) внутрішньошлункове введення оригінального комбінованого препарату «Фларосукцин» у дозі 8,0 мл/кг не впливає на функціональну активність (емоційні, локомоторні, дослідницькі функції) центральної нервової системи білих щурів, не чинить негативного впливу на морфоструктуру головного мозку.

2. На тлі тривалого застосування препарату «Фларосукцин» зберігається належний фізіоло-

волокна не гіпертрофовані, не атрофічні, забарвлення тканини рівне. Волокна характеризуються незміненими тинкторіальними властивостями, чіткою структурою ядер. Міжволоконна строма представлена невеликою кількістю пухкої сполучної тканини з помірною клітинною насиченістю, що відповідає інтактним тваринам (рис. 4).



**Рис. 4.** Морфоструктура міокарда щурів під впливом препарату «Фларосукцин» у дозі 8,0 мл/кг. Незмінені серцеві м'язові волокна з ядрами, що чітко контуруються (гематоксилін-еозин, x250).

гічний рівень процесів провідності та скорочувальної активності серця, а також цілісність його морфоструктурних елементів.

3. Оригінальний комбінований препарат «Фларосукцин» при тривалому внутрішньошлунковому введенні білим щурам у дозі 8,0 мл/кг не чинить будь-якого небажаного впливу на функціональний стан центральної нервової і серцево-судинної систем.

#### Література

1. Биохимия человека : в 2 т. / [Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес и др.] : пер. с англ. – М. : Мир, 1993. – Т. 1. – 384 с.
2. Гистология / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1989. – 672 с.
3. Доклинические исследования лекарственных средств : методические рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
4. Кадыров З. А. Принципы консервативной терапии мочекаменной болезни и профилактика рецидивов камнеобразования / З. А. Кадыров, В. Г. Истратов, С. И. Сулейманов // Клиническая медицина. – 2007. – 70, № 1. – С. 21–25.
5. Клиническая нефрология / за ред. Л. А. Пирога, М. А. Романенко – К. : Здоров'я, 2004. – 528 с.
6. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : МОРИОН, 2008. – 2270 с.
7. Микроскопическая техника : руководство / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
8. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А.] Державний фармакологічний центр МОЗ України. – К., 2002. – 155 с.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
10. Barsoum R. S. Chronic Kidney Disease in the

Developing World / R. S. Barsoum // The New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 354. – P. 997.  
Orson W. Kidney stones: pathophysiology and medical

management / W. Orson, M. D. Moe // The Lancet. – 2006. – Vol. 367, № 9507. – P. 333–344.

## **ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «ФЛАРОСУКЦИН» НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

**Т. И. Ермоленко<sup>1</sup>, И. А. Зупанец, А. С. Шаламай<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет  
Национальный фармацевтический университет, Харьков

<sup>2</sup>ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Киев

**Резюме:** представлено результаты изучения влияния оригинального препарата «Фларосукцин» на функциональное состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем в условиях трехмесячного применения. Установлено, что оригинальный комбинированный препарат «Фларосукцин» при длительном внутрижелудочном введении белым крысам в дозе 8,0 мл/кг не оказывает какого-либо отрицательного влияния на функциональное состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

**Ключевые слова:** центральная нервная система, сердечно-сосудистая система, функциональное состояние, оригинальный препарат «Фларосукцин».

## **STUDY OF INFLUENCE OF MEDICINE “FLAROSUKTSIN” ON THE FUNCTIONAL STATE OF CENTRAL NERVOUS AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS IN CONDITIONS OF PROLONGED APPLICATION**

**T. I. Yermolenko<sup>1</sup>, I. A. Zupanets, A. S. Shalamay<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University  
National University of Pharmacy, Kharkiv

<sup>2</sup>Joint Stock Research And Production Centre “Borshchahovskyi Chemical-Pharmaceutical Factory”, Kyiv

**Summary:** there are presented the results of influence of the original medicine «Flarosuktin» on the functional state of the central nervous and cardiovascular systems in the 3-month application period. It has been established that the original complex medicine «Flarosuktin» at long-term intragastric administration in white rats in 8,0 ml/kg dose have no negative impact on the state of functional central nervous and cardiovascular systems.

**Key words:** central nervous system, cardiovascular system, functional state, original medicine «Flarosuktin».