

**ФАРМАКОКОРЕКЦІЯ ПРЕПАРАТОМ КВЕРЦЕТИН
ВПЛИВУ ГІПОКСІЇ ТА ГІПЕРТЕРМІЇ НА МІНЕРАЛЬНИЙ
СКЛАД КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ**

О.В. Білик

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»***Вступ**

Вивчення порушень стану кісткової тканини в умовах гіпоксичного синдрому на фоні гіпертермії має як загальнобіологічне, так і практичне значення для здоров'я людини. Тенденція до широкого розповсюдження захворювань кісткової системи у гірників глибинних шахт Донецького вугільного басейну зумовлена сукупністю таких несприятливих чинників, як низький вміст кисню в повітрі, на тлі підвищеної вологи (більше 80 %) та температури оточуючого повітря (вище 30°C). Важливим при цьому є порушення метаболічних процесів у опорно-руховій системі, які супроводжуються порушенням мікроархітекtonіки і міцності кісток, зменшенням кісткової маси та збільшенням ризику переломів [1, 2].

Незважаючи на інтерес дослідників до цієї проблеми, в літературі зустрічаються лише фрагментарні наукові повідомлення про вплив гіпоксії [3, 4], та гіпертермії [5, 6, 7] на кісткову тканину. Одночасний вплив гіпоксії та гіпертермії на кісткову тканину практично не вивчений. Це і обумовлює актуальність вивчення морфолого-фізіологічних змін кісткових структур під дією цих чинників.

Метою роботи було вивчення поєданого впливу гіпоксії і гіпертермії на кістки скелету щурів репродуктивного періоду і старих; та використання кверцетину для корекції цих чинників.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до тематичного плану наукових досліджень ДЗ «Луганський державний медичний університет» в рамках науково-дослідних тем кафедр медичної біології «Регуляція структурного гомеостазу тканини, що оновлюється і корекція його змін в умовах дії екзогенних та ендогенних чинників» (номер держреєстрації 0199U001828) та нормальної анатомії людини «Особливості морфогенезу кісткової системи при гострому і

хронічному впливу на організм деяких чинників зовнішнього середовища» (номер держреєстрації С.Н.07.02.0001.86), «Особливості росту, будови і формоутворення кісток скелету під впливом деяких зовнішньо-середовищних і ендогенних чинників при різних фізіологічних станах організму» (номер держреєстрації 0199U001811).

Матеріал і методи дослідження

Експериментальне дослідження проведено на 144 білих щурах-самцях дорослого репродуктивного віку (11 місяців з масою тіла 260 г) та старих (24 місяці з масою тіла 320 г). Тварини були розділені відповідно до схеми досліду (таблиця 1).

Таблиця 1

Розподіл тварин

Серія	Хар-ка тварин	Група	Вікові параметри	Кіл-ть тварин	Тривалість досліду (діб)		
					10	30	90
I	контрольні	1	дорослі, репродуктивного віку	18	6	6	6
		2	старі	18	6	6	6
II	+ кверцетин	1	дорослі, репродуктивного віку	18	6	6	6
		2	старі	18	6	6	6
III	гіпоксія на фоні гіпертермії	1	дорослі, репродуктивного віку	18	6	6	6
		2	старі	18	6	6	6
IV	гіпоксія на фоні гіпертермії + кверцетин	1	дорослі, репродуктивного віку	18	6	6	6
		2	старі	18	6	6	6
Загальна кількість				144	48	48	48

Дозу препарату вираховували за [8], згодовували його кожній тварині по 100 мг/кг живої маси у вигляді болусів щоденно о 7 годині ранку.

Моделювання шахтних умов здійснювали в спеціально сконструйованій термокамері, в якій температура повітря становила 42-44°C і (термореле), вміст кисню – 6 об% досягали шляхом подачі газоподібного азоту із швидкістю 1,25 л/хв. протягом 15 хвилин (апарат «Поиск-2»), вологість повітря підтримували близько 80 % (психрометр «Асмана»).

Після закінчення дослідів (10, 30, 90 діб) тварин виводили з досліду декапітацією під ефірним наркозом і проводили скелетування. Дослідження виконували з дотриманням вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» та Законом Верховної Ради України «Про захист тварин від жорсткого поводження» [9, 10].

Хімічні дослідження кісток склалися із визначення вмісту мінеральних і органічних речовин і води. Ці показники визначали ваговим методом за різницею між початковою масою і масою після висушування в сушильній шафі при температурі +105°C до постійної ваги. Вміст води визначали по різниці ваги вологої та висушеної кістки. Озолення проводили при температурі 450-500°C протягом 12 годин у муфельній шафі. По різниці маси сухої кістки і золи визначали кількість органічних і неорганічних речовин. Золю розтирали в ступці та зберігали в герметичних мікропробірках. Для визначення макроелементного складу 5,0 мг золи розчиняли в 2 мл хімічно чистої 0,1N соляної кислоти (HCl), доводили до 25 мл бідистильованою водою та спектрометрично визначали вміст кальцію, калію і натрію [11].

Для визначення інтеграції ростових параметрів кісток, мікроструктури мінерального балансу скелету, розраховували індекс міцності досліджуваних кісток (ІМК) за формулою [12]

$$ІМК = \frac{L}{\sqrt[3]{m}}$$

де L – довжина кістки; m – вихідна маса.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмного забезпечення на персональному комп'ютері з використанням одно- та багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм «Microsoft Excel», «Stadia. 6.1/prof» та «Statisica» [13, 14]. Оцінювали середні значення, їх помилки, коефіцієнт кореляції, критерій Стьюдента, Фішера і достовірність статистичних показників.

Отримані результати та їх обговорення

Аналіз отриманих даних одночасного впливу гіпоксії та гіпертермії на експериментальних дорослих тварин репродуктивного періоду (серія III, 1) показав, що найбільші зміни простежувались на 30-у добу досліду, а саме відмічали значне зниження, відносно контролю, концентрації гідрофільних елементів в усіх досліджу-

ваних кістках. Так, вміст калію у плечовій кістці зменшився на 16,3 %, великогомілковій – на 24,5 %, тазових – на 44,9 %, III-му поперековому хребці – на 29,3 % ($p < 0,05$). Вміст натрію зменшився у плечовій кістці на 44,6 %, великогомілковій – на 33,5 %, тазових – на 32,8 %, III-му поперековому хребці – на 45,9 % ($p < 0,05$). Також зменшився вміст води в межах від 5,1 % у тазових кістках до 7,1 % у плечовій ($p < 0,05$).

На 90-у добу, як свідчать дані дослідження, вміст води продовжував вірогідно зменшуватися у всіх кістках відносно контролю. Вміст калію і натрію залишався меншим за відповідний контроль.

Аналізуючи отримані дані старих тварин (серія III, 2) було відмічено, що на 10-у добу дослідження вміст води у всіх кістках зменшувався, а у великогомілковій це зменшення вірогідне відносно контролю. Вміст калію достовірно зменшувався у всіх досліджуваних кістках. На 30-у добу хімічні показники вказують на найменший вміст води в усіх досліджуваних кістках протягом всього досліду. Паралельно з цим зменшується і вміст гідрофільних елементів – калію і натрію, як порівняно з 10-ою добою досліду, так і порівняно з контролем.

Отже, несприятливі чинники, а саме гіпоксія на фоні гіпертермії, негативно впливають на мінеральний склад кісткової тканини.

Застосування біофлавоноїду кверцетину в дозі 100 мг/кг живої маси, у тварин зрілого віку (серія IV, 1) сприяло зміцненню усіх досліджуваних кісток.

Хімічними дослідженнями встановлено, що застосування кверцетину на 30-у добу сприяло вірогідному збільшенню вмісту води у всіх досліджуваних кістках, як порівняно з дією гіпоксії і гіпертермії, так із контрольною групою. На 90-у добу ці показники залишились більшими за дію гіпоксії і гіпертермії, але у більшості кісток вірогідно меншими за відповідний контроль.

Вміст калію і натрію на 30-у добу досліду вірогідно збільшувався у всіх досліджуваних кістках, порівняно з дією гіпоксії і гіпертермії і сягав відповідного контролю. На 90-у добу вміст калію і натрію залишався вищим за відповідні показники при дії гіпоксії та гіпертермії і знаходився на рівні контрольних.

Характеризуючи одержані дані старих тварин (серія IV, 2) можна констатувати, що мінеральна насиченість усіх досліджуваних кісток протягом досліду є меншою порівняно з дією гіпоксії і гіпертермії. При порівнянні з контролем на 30-у добу вміст мінеральних речовин в більшості кісток перевищує відповідні показники, а на 90-у добу вірогідно менший контрольних значень.

Вміст води на 30-у добу у всіх досліджуваних кістках трохи менший в порівнянні з дією гіпоксії і гіпертермії. На 90-у добу вміст води у великогомілковій і тазових кістках зменшився на 5,4 %, у III-му поперековому хребці – на 5,1 % ($p < 0,05$). Ці показники у всіх кістках вірогідно менші за відповідний контроль. Вміст калію і натрію в усіх кістках змінювався так само, як при дії гіпоксії і гіпертермії і є вірогідно меншим за відповідний контроль.

Висновки

1. Отже, приведені дані досліджень свідчать, що вірогідність змін в кістковій тканині залежить від терміну одночасного впливу гіпоксії та гіпертермії та віку тварин.

2. Вивчення впливу кверцетину, як антиоксиданта показало, що його застосування сприяло стабілізації досліджуваних показників майже до рівня контролю.

Література

1. Ластков Д.С. Роль условий труда в формировании специфических и неспецифических реакций организма у горнорабочих виброопасных профессий / Д.С. Ластков // *Лікар. справа.* – 1998. – № 6. – С. 156-180.
2. Herbert G. Oxygen the problem of hypoxia / G. Herbert, T. Noll // *Dioxim. Sos.Trans.* 1987. – № 3. – P. 363-365.
3. Ляпков Б.Г. Тканевая гипоксия: клиника – биохимические аспекты / Б.Г. Ляпков, Е.Н. Ткачук // *Вопросы мед.химии.* – 1995. – № 2. – С. 2-7.
4. Савченкова Л.В. Биохимические основы патогенеза гипоксического синдрома / Л.В. Савченкова // *Укр. мед. Альманах.* – 1998. – № 1. – С. 90-99.
5. Козлов Н.Б. Гипертермия: биологические основы патогенеза, профилактика лечения / Н.Б. Козлов. – Воронеж, 1990. – 187 с.
6. Особенности формирования костей осевого и добавочного скелета в условиях хронической гипертермии на разных этапах постнатального онтогенеза / С.М. Смоленчук, Н.В. Корявый, М.Г. Грищук, А.М. Крупник, К.В. Бахилов // *Український морфологічний альманах.* – 2008. – т. 6, № 2. – С. 196-205.
7. Лузин В.И. Особенности роста костей скелета белых крыс, подвергшихся воздействию экстремальной хронической гипертермии в сочетании с физической нагрузкой и возможным корректором инозином / В.И. Лузин, С.М. Смоленчук. // *Український морфологічний альманах* – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 52-59.
8. Расчет основных фармакокинетических параметров на программируемых микрокалькуляторах / Под ред. В.Д. Лукьянчука. – Луганск: РИО, 1990. – 38 с.

9. *European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Council of Europe. – (18.03.86). – Strasburg, 1986. – 52 p.*

10. Закон України «Про захист тварин від жорсткого поводження» / Відомості Верховної Ради. – 2006. – № 27. – 230 с.

11. Кучеренко М.Є. Сучасні методи біохімічних досліджень / М.Є. Кучеренко, Ю.Д. Бабенюк, В.М. Войцицький. – Київ: Фітоцентр. 2001. – С. 68-72.

12. Mizuno M. Osteoblast-related gene expression of bone marrow cells during the osteoblastic differentiation induced by type I collagen / M. Mizuno, Y. Kuboki // *J. Biochem.* – 2001. – Vol. 129. – P. 133-138.

13. Степин Б.Д. Применение международной системы единиц физических величин в химии / Б.Д. Степи. – М.: Высшая школа, 1990. – 96 с.

14. Мінцер О.П. Оброблення клінічних і експериментальних даних в медицині / О.П. Мінцер, Ю.В. Вороненко, В.В. Власов. – Київ: Вища школа, 2003. – 530 с.

Резюме

Білик О.В. Фармакокорекція препаратом кверцетин впливу гіпоксії та гіпертермії на мінеральний склад кісткової тканини.

В змодельованому досліді на білих щурах-самцях вивчали фармакотерапевтичну активність кверцетину при дії гіпоксії на фоні гіпертермії на мінеральний склад кісткової тканини.

Ключові слова: гіпоксія, гіпертермія, кверцетин, кісткова тканина.

Резюме

Билык О.В. Фармакокорекция препаратом кверцетин действия гипоксии и гипертермии на минеральный состав костной ткани.

В смоделированном опыте на белых крысах-самцах изучали фармакотерапевтическую активность кверцетина при действии гипоксии на фоне гипертермии на минеральный состав костной ткани.

Ключевые слова: гипоксия, гипертермия, кверцетин, костная ткань.

Summary

Bilyk O.V. Pharmacocorrection preparation quercetin action of hypoxia and hyperthermia on bone mineral composition.

In modeled experiment to study on white male rats pharmacotherapy action of quercetin under the action of hypoxia on the background of hyperthermia on the composition of bone minerals.

Key word: hypoxia, hyperthermia, quercetin, bone tissue.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.І. Лузін

УДК 54.062:542.938.062:543.42.062

КІНЕТИКО-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АРПЕНАЛУ ЗА РЕАКЦІЄЮ ПЕРГІДРОЛІЗУ

М.Є. Блажеєвський, Л.С. Криськів

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Арпенал (АП), 3-(діетиламіно)пропіл дифенілацетатної кислоти гідрохлорид, має властивості антагоніста *m*- і *n*-холінорецепторів, виявляє периферичну та помірну центральну холінолітичну дію, а також має міотропні властивості. Застосовується при пілороспазмі, виразковій хворобі шлунка, дванадцятипалої кишки, печінкій і нирковій коліці. Завдяки центральній холінолітичній дії, АП може застосовуватись при паркінсонізмі та для пониження м'язового тонуусу при пірамідальних спастичних парезах різного генезу [1, 2]. Також відоме застосування арпеналу як перорального профілактичного засобу при отруєнні нервово-паралітичними газами і пестицидами [3].

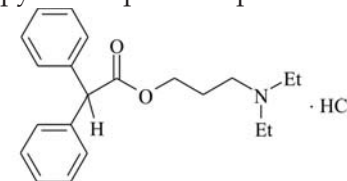


Рис. 1. Хімічна структура арпеналу

Для кількісного визначення АП може бути використана низка офіційних методів, як-от неводна ацидиметрія, аргентометрія чи алкаліметрія, однак вони мають ряд недоліків, серед яких відносно велика затрата реагентів, довготривалість, відносно низька чутливість, складність визначення препарату в присутності продуктів його розкладання [4]. Відомо кілька екстракційно-фотометричних методик визначення АП: з бромфеноловим синім [5], брильянтовым зеленим [6], бромідним ацидокомплексом талію (III) [7]. Описане непряме комплексонометричне визначення АП з роданідним комплексом цинку (II) [8]. Для виявлення АП було застосовано ІЧ-спектроскопію [9].

Нами запропоновано здійснювати кількісне визначення АП диференціальним кінетико-спектрофотометричним методом тан-