

Встановлено, що під впливом гіпертермії зросло утворення ПГЕ2 в корі нирок у 8 разів (з $5,04 \pm 0,51$ пг/мг білка до $43,9 \pm 6,22$ пг/мг білка, $P < 0,01$), тоді як у медулі нирок — в 1,3 рази (з $4877,0 \pm 590,5$ пг/мг білка до $6517,45 \pm 699,44$ пг/мг білка, $P < 0,025$). Рівень ПГФ2а в корі нирок виріс в 1,5 рази (з $16,82 \pm 2,53$ пг/мг білка до $26,7 \pm 5,53$ пг/мг білка, $P < 0,025$), а в медулі нирок — у 2 рази (з $970,25 \pm 181,56$ пг/мг білка до $1924,61 \pm 239,09$ пг/мг білка, $P < 0,025$). Після гіпертермії змінилося співвідношення досліджуваних ПГ в корі нирок у бік ПГЕ2а ($P < 0,025$). В результаті дії гіпертермії в легенях тварин також підвищилося утворення ПГ. У правій ле-

гені біосинтез ПГЕ2 і ПГФ2а виріс в 1,9 рази (з $3848,4 \pm 620,5$ пг/мг білка до $6785,1 \pm 821,1$ пг/мг білка і з $822,3 \pm 69,0$ пг/мг білка до $1594,2 \pm 99,3$ пг/мг білка, $P < 0,025$ відповідно), в лівій легені — в 1,4 рази (з $2520,0 \pm 420,0$ пг/мг білка до $3741,0 \pm 625,2$ пг/мг білка і з $728,7 \pm 84,9$ пг/мг білка до $991,2 \pm 81,6$ пг/мг білка, $P < 0,025$ відповідно).

Підсумовуючи отримані дані, слід зазначити, що дисбаланс ендogenous біосинтезу натрій- і антинатрійуретичних простаноїдів посилює гіпернатріємію з облігатною втратою осмотично вільної води, яка розвивається у тварин в умовах теплового стресу.

ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ КОМБІНОВАНИХ ПЕСАРІЇВ

Ю. В. Левачкова, Т. Г. Ярних, Л. М. Малоштан

Національний фармацевтичний університет

ВСТУП.

Інфекційно-запальні захворювання (ІЗЗ) урогенітальної системи є актуальною проблемою сучасної гінекології у зв'язку з несприятливим впливом на здоров'я жінок, репродуктивну функцію та широке розповсюдження. Актуальність проблеми піхвових інфекцій пов'язана з небезпекою висхідного інфікування органів малого таза, невиношуванням вагітності й інфікуванням плоду.

Широкого використання у терапії різних гінекологічних захворювань набули вагінальні супозиторії (песарії), які діють безпосередньо в осередку інфекції та мають високу інтенсивність проникнення діючих речовин до оточуючих тканин.

Враховуючи етіологію і патогенез ІЗЗ, актуальним є створення низки препаратів у формі песаріїв на основі комбінації вказаних речовин, що буде сприяти раціональному вибору схеми лікування вагінітів різної етіології.

Доклінічне вивчення нешкідливості і розвитку віддалених наслідків препаратів під час застосування є невід'ємною частиною процесу створення лікарського засобу та принциповим фактором, що визначає доцільність медичного застосування. Зважаючи на це, завданням даного дослідження стало вивчення токсичних властивостей розроблених комбінованих песаріїв «Меланізол», «Клімедекс» та «Фітовагін».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.

Гостру токсичність розроблених лікарських препаратів вивчали за методом Пастушенко Г. В. на нелінійних статевозрілих щурах-самках масою 195–205 г при одноразовому вагінальному та ректальному введенні з використанням 5 різних доз. Спостереження та реєстрацію показників стану тварин проводили кожен день протягом 14 діб. Після виведення тварин з експерименту здійснювали макроскопічне обстеження внутрішніх органів, а також визначали їх відносні маси.

РЕЗУЛЬТАТИ.

Результати проведених токсикологічних досліджень вказують на відсутність летальності тварин при введенні песаріїв «Меланізол», «Клімедекс» та «Фітовагін» як вагінально, так і ректально. Показник гострої токсичності досліджуваних песаріїв при вагінальному введенні перевищує 2810 мг/кг, а при ректальному — 1000 мг/кг, що дозволяє віднести їх за загальноприйнятою класифікацією К. К. Сидорова до IV класу токсичності.

ВИСНОВКИ.

Отримані результати фармакологічних досліджень експериментально обґрунтовують перспективність та доцільність проведення подальшого поглибленого вивчення розроблених песаріїв як перспективних комбінованих лікарських засобів для лікування вагінітів різної етіології.

МУКОЗАЛЬНЫЕ ГЕЛИ — ЭФФЕКТИВНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ПРИ СТОМАТОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

¹А. П. Левицкий, ¹О. А. Макаренко, ²Е. П. Ступак, ³Н. Л. Хлыстун,

¹Л. Н. Хромагина, ¹И. А. Селиванская

¹ГУ «Институт стоматологии НАМН»

²ГУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»

³Харьковский национальный медицинский университет

Развитие многочисленных стоматологических заболеваний связано с общесоматической патологией, которая, в свою очередь, в значительной мере зависит от состояния эндогенной микробной системы организма и степени системной эндотоксинемии, которую вызывает кишечный эндотоксин липополисахарид (ЛПС) условно-патогенных бактерий.

Наши экспериментальные работы подтвердили, что моделирование на лабораторных животных таких патологий как дисбиоз, токсический гепатит, сахарный диабет 2 типа, стоматит, пародонтит вызывает однотипные нарушения в тканях полости рта: снижение неспецифического иммунитета и антиоксидантной защиты, развитие воспаления, интенсификацию перекисного окисления липидов и рост условно-патогенной микрофлоры. Аналогичные изменения в тканях полости рта происходят при внутримышечном введении ЛПС или вследствие его локального нанесения на слизистые ротовой полости.

В Институте стоматологии НАМН совместно с сотрудниками других учреждений разработана технология получения мукозальных гелей с вводом биологически активных веществ (лизоцима, фито-

лизоцима, кверцетина, инулина, гиалуроновой кислоты, экстрактов из листьев винограда, сои, проростков пшеницы и др). Мукозальная форма препаратов позволяет пролонгировано сохранять лечебно-профилактическое средство на поверхности слизистой, повысить концентрацию действующего вещества, осуществить локальный эффект, снизить расход дорогостоящих препаратов, снизить побочные действия лекарственных препаратов. В эксперименте на моделях вышеперечисленных заболеваний и в клинике показано, что местное применение мукозальных гелей с биологически активными веществами оказывает позитивное влияние не только на ткани полости рта, но и на общее состояние организма: устраняет явления кишечного дисбиоза, повышает антиоксидантную защиту и уровень неспецифической резистентности.

На основании результатов проведенных исследований можно рекомендовать использование мукозальной формы препаратов для включения в схемы лечения заболеваний, вызывающих повреждение слизистых оболочек ротовой полости. На мукозальные гели имеется разрешение Минздрава Украины (Гигиеническое заключение № 05.03.02-07/50924 от 24.05.2012).

ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ СИНЕРГИЗМ ФЛАВОНОИДА, ПРЕБИОТИКА И ЦИТРАТА КАЛЬЦИЯ

¹А. П. Левицкий, ¹О. А. Макаренко, ²Е. М. Левченко, ²О. Ю. Цисельская,

¹ГУ «Институт стоматологии НАМН»

²КП «Одесская областная клиническая больница»

Успехи последних лет в лечении ишемической болезни сердца, злокачественных новообразований, атеросклероза, сахарного диабета, к сожалению, не снижают тенденцию к их росту. Существует мнение, что в патогенезе большинства

заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза в качестве универсального механизма выступает эндотоксиновая агрессия (ЭА). ЭА характеризуется выделением грамотрицательными бактериями кишечного эндотоксина

липополисахарида в просвет кишечника и системный кровоток [М. Ю. Яковлев, 2003; В.А. Петухов, 2006; Б.А. Шапов, 2011]. Лечение ЭА включает нормализацию микробиоценоза и иммунной защиты, восстановление барьерной функции слизистой кишечника и функциональной активности печени.

Наши многочисленные исследования в поисках эффективного средства для лечения ЭА позволили обосновать рецептуру препарата «Квертулин», состоящего из трех компонентов: пребиотика инулина из корней цикория, флавоноида кверцетина из плодов софоры и цитрата кальция. Известно, что инулин является одним из сильных пребиотиков, способствующих росту и размножению пробиотической микрофлоры. Кверцетин обладает выраженными мукозопротекторными и гепатопротекторными свойствами за счёт способности оказывать антиоксидантное действие, ингибировать активность деструктивных ферментов (гиалуронидазы, коллагеназы, эластазы, фосфолипазы А2). Цитрат кальция — наиболее биодоступная форма кальция, обладающая мукозопротекторными и противовоспалительными свойствами. Проведенные лабораторные исследования показали выраженное лечебно-профилактическое действие «Квертулина», обеспечивающее суммацию эффектов каждого компонента препарата, ко-

торый оказывал положительный результат при экспериментальном воспроизведении многих заболеваний (ЭА, дисбиоз, атеросклероз, ожирение, сахарный диабет, гепатит, пародонтит). Применение препарата профилактически или в лечебном режиме позволяет существенно снизить уровень маркеров воспаления и степень микробной обсеменённости, повысить активность неспецифической антимикробной и антиоксидантной защиты, улучшить печёночные пробы и показатели липидного обмена. Преимущества «Квертулина» по сравнению с компонентами препарата, применяемых отдельно, отмечены по уровню всех исследованных параметров. Препарат выгодно отличается от синтетических лекарственных средств абсолютной безвредностью его компонентов и отсутствием противопоказаний. «Квертулин» зарегистрирован Минздравом Украины (Гигиеническое заключение № 05.03.02-06/44464 от 17.05.2012) и выпускается по ТУ У 10.8-13903778-040:2012 в четырёх формах: порошок и таблетки для перорального назначения, мукозальный гель и зубной эликсир для местного применения в полости рта.

На основании проведенных исследований нам представляется целесообразным рекомендовать широкомасштабные клинические исследования «Квертулина» для возможного включения этого препарата в схему лечения ЭА.

ПОШУК СПОЛУК З АНТИРАДИКАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ СЕРЕД ПОХІДНИХ 3-АРИЛ (АРАЛКІЛ)-8-МЕТИЛКСАНТИНІВ

С. В. ЛЕВІЧ

Запорізький державний медичний університет

ВСТУП.

Судинні ураження головного мозку посідають третє місце в світі в структурі загальної смертності населення, а щорічно кількості пацієнтів з даною патологією тільки збільшується.

Активні форми кисню (АФК) є однією із ключових ланок патогенезу гострих порушень мозкового кровообігу. Їх надмірне вироблення біоенергетичними та хімічними системами клітини в умовах антиоксидантної недостатності призводить до окислювальної модифікації ліпідів мембран, білків та ДНК. Гіперпродукція супероксидрадикалу, що є основним компонентом реакції утворення найбільш агресивних цитотоксинів (гідроксильного радикалу та перосинітритру), в умовах ішемії приводить до експресії

проапоптичних білків, прозапальних цитокінів та до активації індукцибельної NO-синтази. Тому доцільним є використання на ранніх етапах ішемії мозку препаратів з яскраво вираженими антиоксидантними властивостями в якості пас-ток вільних радикалів. Проте на теперішній час недостатньо таких засобів, що робить проблему їх розробки актуальною. Відомо, що похідні ксантину проявляють широкий спектр біологічної активності, тому в аспекті створення потенційних нейропротекторів нашу увагу привернули саме похідні цього природного гетероциклу, що мають в своїй структурі фармакофорні залишки.

Метою нашої роботи був пошук сполук з антирадикальною активністю серед похідних 3-арил(аралкіл)-8-метилксантинів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.

Для визначення антирадикальної активності сполук, що досліджувалися, нами був використаний метод оцінки по інгібуванню супероксидрадикалу.

РЕЗУЛЬТАТИ.

Неферментативна реакція окислення адреналіну в адренохром в лужному середовищі супроводжується накопиченням супероксидрадикалу, що в хімічній системі *in vitro* може бути застосовно для кількісної оцінки антиоксидантної активності. Введення в систему досліджуваних похідних ксантину при-

зводило до зменшення кількості супероксидрадикалу.

ВИСНОВКИ.

В результаті проведених досліджень нами було встановлено, що похідні 3-арил (аралкіл)-8-метилксанін проявляють шукану активність, а деякі з них за силою дії перевищують еталонний препарат емоксипін, були визначені певні закономірності впливу замісників в 3 та 7 положеннях ксантинового біциклу на біологічну дію та залежність антиоксидантної активності від концентрації сполук. Дослідження в даному напрямку продовжуються.

ВПЛИВ МЕТАНАНДАМІДУ НА ВМІСТ ЗАГАЛЬНОГО ХОЛЕСТЕРИНУ В АДРЕНОКОРТИКОЦИТАХ ЩУРІВ IN VITRO

Н. І. ЛЕВЧУК, О. В. КАЛІНІЧЕНКО

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»

ВСТУП.

N-ацилетаноламіни (NAE) — сигнальні ліпиди з високою біоактивністю та широким спектром дії, належать до групи біологічно-активних речовин нещодавно відкритого класу ендоканнабіноїдів. На сьогодні найбільш повно вивчені біологічні ефекти ненасичених NAE, переважно N-арахідонолетаноламіну (тривіальна назва анандамід). Встановлено, що дія анандаміду та інших ендоканнабіноїдів на клітину може виявлятися не лише в результаті його зв'язування з каннабіноїдними чи ванілоїдними рецепторами, а й за позарецепторними механізмами, які ще до кінця не з'ясовані. Раніше ми показали, що ефект метанандаміду — синтетичного аналогу анандаміду — на стероїдогенез у самців і самиць є різноспрямованим. Зроблено припущення, що гальмування секреції та синтезу кортикостероїдів у самців, за умов дії метанандаміду, може бути наслідком зниження рівня цАМФ і гальмування цАМФ-залежної протеїнкінази А. Протилежна і дозозалежна дія препарату у самиць, можливо, пов'язана з впливом естрогенів на синтез холестерину. Метою роботи було дослідити вплив метанандаміду на рівень загального холестерину в тканині надниркових залоз щурів різної статі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.

Експериментальні дослідження проводили на 12 самцях і 12 самицях щурів лінії Вістар *in vitro*. Після декапітації щурів видаляли

надниркові залози, тканину поділяли на зрізи та інкубували при 37 оС впродовж 3 год у присутності різних концентрацій метанандаміду (10⁻⁸-10⁻⁶ М). Контрольна проба містила розчинник (етиловий спирт) у відповідному об'ємі. Після інкубації зрізи тканини гомогенізували в буфері, що містив 0,05 М трис-НСІ (рН 7,4). Кількісний вміст загального холестерину визначали ензиматичним методом, використовуючи біохімічний реагент згідно рекомендації виробника («Global Scientific», США). Концентрацію холестерину виражали у мкг/мг тканини.

РЕЗУЛЬТАТИ.

Метанандамід *in vitro* призводив до вірогідного зниження рівня загального холестерину в тканині надниркових залоз самців при всіх його досліджених концентраціях. В той же час, у тканині надниркових залоз самиць рівень загального холестерину зростав по відношенню до контрольної проби. Вірогідно значущими виявились зміни при концентрації препарату 10⁻⁷ і 10⁻⁶ М. Найбільш суттєвий ефект метанандаміду спостерігали при концентрації 10⁻⁷ М.

ВИСНОВКИ.

Таким чином, метанандамід виявляв різноспрямований ефект на вміст загального холестерину в адренокортикальній тканині самців і самиць щурів, що може бути однією із причин різного ефекту препарату на стероїдогенез у них.