

симетричних виразкових уражень шлунку не лише дозволяє статистично достовірно полегшити позиціонування ін'єкційної голки ($p < 0,05$, точний двосторонній критерій Фішера), а й достовірно знижує частоту перфорацій та спайкоутворення ($p < 0,01$, точний двосторонній критерій Фішера) - ускладнень, що унеможливають подальші

маніпуляції на передній стінці шлунку.

На нашу думку, розробка і впровадження у клінічну практику методів локального прискорення репаративних процесів на модифікованій моделі симетричних виразкових уражень шлунку є перспективним напрямком подальших досліджень.

Список літератури

- Багненко С. Ф. Применение протоколов организации лечебно-диагностической помощи при язвенных кровотечениях в клинической практике / С. Ф. Багненко, Г. И. Синенченко, В. Г. Вербицкий // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2006. - № 1. - С. 57.
- Тутченко Н. И. Перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки / Н. И. Тутченко, И. В. Ключко. - К.: Лыбидь, 2009. - 208 с.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги - Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03 вер. 2014 р. № 613.
- Okabe S. An overview of acetic acid ulcer models - The history and state of the art of peptic ulcer research / S. Okabe, K. Amagase / Biological and pharmaceutical bulletin. - 2005. - № 8. - С. 1321-1341.

Усенко А.Ю., Радєга Я.В., Гребенюк Д.И., Таран И.В., Стукан О.К.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СИММЕТРИЧНЫХ ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДКА

Резюме. В статье приведены результаты экспериментального исследования по оптимизации модели ацетатной язвы III типа, которая представляет собой симметричные язвенные поражения передней и задней стенок желудка и наиболее приближена по морфологической картине к пептической язве желудка. Применение авторской модели позволяет избежать от такого недостатка оригинальной методики, как сложность позиционирования инъекционной иглы, а также снизить частоту перфораций и спайкообразования в области передней стенки желудка.

Ключевые слова: пептическая язва желудка, ацетатная язва, экспериментальная модель язвы желудка.

Usenko O.Yu., Radoga Ya.V., Hrebeniuk D.I., Taran I.V., Stukan O.K.

OPTIMIZATION OF THE EXPERIMENTAL MODEL OF SYMMETRIC STOMACH ULCERS

Summary. The results of experimental study on optimization of acetic acid ulcer model III type are presented in this article. Acetic acid ulcer model III type is symmetric ulcerative impairment of the front and rear wall of stomach. The morphological peculiarities of the above mentioned model are the most similar to peptic ulcer of stomach. Use of the model proposed by the author permits to avoid shortage which is difficulty of positioning of the injection needle. The proposed model also allows to decrease a frequency of perforation as well as formation of adhesions in the area of front wall of stomach.

Key words: peptic ulcer of stomach, acetic acid ulcer, experimental model of stomach ulcer.

Рецензент - д.мед.н., проф. Петрушенко В.В.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2015 р.

Усенко Олександр Юрійович - д.мед.н., проф., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності "Хірургія", керівник відділу хірургії шлунково-кишкового тракту та реконструктивної гастроентерології, директор Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України; o.usenko@shalimov.org

Радьога Ярослав Володимирович - асистент курсу "Основи ендоскопічної та лазерної хірургії" Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 097 998-95-25; radega09@mail.ru

Гребенюк Дмитро Ігорович - к.мед.н., асистент курсу "Основи ендоскопічної та лазерної хірургії" Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 595-44-83; Doctor.Svo@gmail.com

Таран Ілля Васильович - асистент кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38 097 450-97-70; scienceandroid@gmail.com

Стукан Оксана Константинівна - к.мед.н., доцент кафедри мікробіології, вірусології і імунології ВНМУ ім.М.І.Пирогова; recipient@mail.ru

© Тюпка Т.І., Мінаєва А.О.

УДК: 615.276:615.28

Тюпка Т.І., Мінаєва А.О.

Національний фармацевтичний університет, кафедра патологічної фізіології (вул. Мельникова, 12, м. Харків, Україна, 61002)

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОГО ПОХІДНОГО 2-ОКСОІНДОЛІНУ

Резюме. Проведено дослідження антиексудативної та антимікробної активності метилового естеру N-[(2-оксоіндолініл-іден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти. Експериментально встановлено, що досліджувана сполука зменшує запальний карагеніновий набряк стопи щурів на 76,7%. Результати вивчення антимікробної активності досліджуваної сполуки свідчать про наявність чутливості або високої чутливості до неї штамів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*.

Ключові слова: похідні 2-оксоіндоліну, антиексудативна та антимікробна активність, протизапальні засоби.

Вступ

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) представляють собою групу лікарських засобів, які широко застосовуються в клінічній практиці, причому багато з них можна купити без рецепта. Більше тридцяти мільйонів людей у світі щодня приймають НПЗЗ. Близько 20% стаціонарних хворих отримують НПЗЗ [Кашуба, 2009].

Велика "популярність" НПЗЗ пояснюється тим, що вони мають протизапальні, анальгетичні та жарознижувальні властивості і приносять полегшення хворим з відповідними симптомами (запалення, біль, лихоманка), які відзначаються при багатьох захворюваннях [Гуревич, 2005].

Сучасна медицина надає перевагу таким НПЗЗ, які поряд з протизапальною дією проявляють інші види фармакологічної активності, наприклад, антимікробну, враховуючи той факт, що більшість запальних захворювань пов'язані з різними мікробними етіологічними факторами. Проте застосування НПЗЗ нерідко супроводжується побічними реакціями - порушеннями з боку кишково-шлункового тракту, гепатотоксичними проявами, алергічними реакціями, порушеннями з боку серцево-судинної системи та крові, проявами нефротоксичності, розладами мозкового кровообігу та ін. [Щекина, 2003]. У зв'язку з цим, пошук нових, досить безпечних протизапальних засобів з супутніми видами активності є актуальною проблемою.

Нами були проведені фармакологічні дослідження нових похідних 2-оксоіндоліну, які показали, що метиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти має високу антиексудативну активність та за класифікацією К.К. Сидорова відноситься до VI групи відносно нешкідливих речовин. У зв'язку з цим, подальше вивчення супутніх видів фармакологічної активності, притаманних новому потенційному НПЗЗ, викликає певний інтерес.

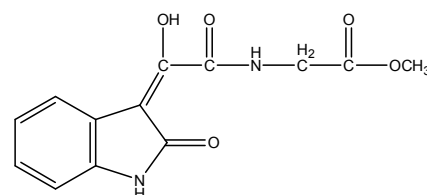
Відомо, що більшість НПЗЗ пригнічує переважно фазу ексудації. Найбільш потужні препарати - індометацин та диклофенак діють також на фазу проліферації, зменшуючи синтез колагену та пов'язане з цим склерозування тканин, але слабкіше ніж на ексудацію. На фазу альтерації НПЗЗ практично не впливають [Гуревич, 2005].

Метою нашого дослідження стало вивчити антиексудативної та антимікробної активності нової субстанції - метилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти.

Матеріали та методи

Об'єкт дослідження - метиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти (рис. 1).

Експерименти проведені на 30 білих нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г, які знаходилися на стандартному харчовому і водному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами. Протягом експерименту з тва-



[2-Hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetyl-amino]-acetic acid methyl ester

$C_{13}H_{12}N_2O_5$
Exact Mass: 276,0746
Mol. Wt.: 276,2448
m/e: 276.0746 (100.0%), 277.0780 (14.5%), 278.0789 (1.0%)
C, 56,52; H, 4,38; N, 10,14; O, 28,96

Рис. 1. Формула метиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти.

ринами обходилися відповідно міжнародних принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей" (Страсбург, 18.03.1986) і "Загальних етичних принципів досліджень на тваринах" (Україна, 2001).

Піддослідні тварини були розподілені на 3 групи: 1-ша група - контроль (без лікування); 2-га група - щури, яким вводили внутрішньошлунково водний розчин метилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти в ефективній дозі 25,0 мг/кг; 3 група - щури, яким вводили внутрішньошлунково диклофенак натрію (препарат Вольтарен виробництва "Novartis Pharma", Швейцарія) - у дозі 8 мг/кг за діючою речовиною.

Антиексудативну активність визначали на моделі гострого карагенінового набряку, викликаного субплантарним введенням піддослідним тваринам 0,1 мл 1% розчину карагеніну [Дрогозов и др., 2002; Сернов, Гацура, 2000].

Досліджувані речовини вводили за 1 годину до субплантарного введення карагеніну згідно з методичними рекомендаціями "Доклінічні дослідження лікарських засобів" [Дрогозов и др., 2002]

Вимірювання об'єму стопи щурів в експерименті проводили за допомогою механічного онкометра.

Антиексудативну активність субстанцій оцінювали за здатністю пригнічувати розвиток набряку на момент максимального його прояву (через 4 години після введення флогогену - карагеніну), та обчислювали за формулою :

$$A = 100\% - \frac{(V_{нд} - V_{зд})}{(V_{нк} - V_{зк})} \times 100,$$

де: A - антиексудативна активність, %;

$V_{нд}$ - об'єм набряклої стопи в досліді;

$V_{зд}$ - об'єм здорової стопи в досліді;

$V_{нк}$ - об'єм набряклої стопи в контролі;

$V_{зк}$ - об'єм здорової стопи в контролі [Дрогозов и др., 2002; Сернов, Гацура, 2000].

Усі отримані результати обробляли статистично з використанням критерію Ст'юдента [Лапач и др., 2000]. Достовірною вважали різницю показників при $p < 0,05$.

Антимікробну активність водного розчину метилового естеру N-[(2-оксоіндоліліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти різної концентрації (0,5%, 1,0%, 5%, 10%), вивчали методом дифузії субстанції в агар (метод "колодязів") [Волянський, 2004]. Препаратом порівняння був обраний 50% розчин диметилсульфоксиду, який, завдяки унікальній властивості долати будь-які біологічні бар'єри та мембрани, не пошкоджуючи їх, широко використовується в медичній практиці як протизапальний препарат з бактеріостатичними властивостями [Машковский, 2002; Педаченко и др., 1998].

Для дослідження використовували агар Мюллера-Хінтона (Дагестанський НДІ живильних середовищ). Згідно з рекомендаціями ВОЗ для оцінки активності субстанції використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 26923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653. Мікробне навантаження становило 107 мікробних клітин на 1 мл середовища, яке встановлювали за стандартом McFarland. Для роботи використовували 18-24 - годинну культуру мікроорганізмів.

Визначення антимікробної активності проводили у двох шарах щільного живильного середовища, розлитого в чашки Петрі. У нижньому шарі використовували "голодні" не засіяні середовища (агар-агар, вода, солі). Нижній шар являв собою підкладку висотою 10 мм, на яку строго горизонтально встановлювали 3 - 6 тонкостінних циліндрів із нержавіючої сталі в діаметрі 8 мм та висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар, який складався із живильного агаризованого середовища, розплавленого і охолодженого до 40°C. У даний шар вносили відповідний стандарт добової культури тест-мікробу. Попередньо верхній шар добре розмішували до утворення однорідної маси. Після застигання за допомогою стерильного пінцету циліндри витягували і на місце утворених лунок розміщували досліджувану субстанцію з урахуванням її об'єму (0,3 мл).

Об'єм середовища для верхнього шару коливався від 14 до 16 мл. Спочатку чашки Петрі підсушували протягом 30 - 40 хвилин при кімнатній температурі, а потім поміщали в термостат на 18 - 24 години.

Про рівень антимікробної активності судили за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки з субстанцією, використовуючи наступні критерії:

відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також наявність зон затримки діаметром до 10 мм вказують на те, що мікроорганізм не чутливий до внесеної в лунку субстанції; наявність зон затримки росту діаметром 10-15 мм вказує на незначну чутливість культури до досліджуваної субстанції; наявність зон затримки росту діаметром 15-25 мм розцінюються як показник чутливості мікроорганізму до досліджуваної субстанції; наявність зон затримки росту, діаметр яких перевищує 25мм, свідчить про високу чутливість мікроорганізмів до досліджуваної субстанції.

Результати. Обговорення

Встановлено, що запальний процес у стопі задньої кінцівки щурів супроводжувався характерним збільшенням її об'єму, яке зберігалось в контрольній групі тварин протягом усього терміну експерименту. Експериментально доведено, що метиловий естер N-[(2-оксоіндоліліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти проявляє високу антиексудативну активність (76,7%), що на 15,4% перевершує дію препарату порівняння - диклофенак натрію, який пригнічує запальний набряк на 61,3% порівняно з контрольною групою тварин (табл. 1).

Результати, одержані в експерименті, показали, що досліджувана субстанція у різних концентраціях (0,5%, 1,0%, 5%) проявляє антимікробну дію відносно штамів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*. Високу чутливість проявили штами *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* саме до 5% розчину метилового естеру N-[(2-оксоіндоліліден-3)-2-

Таблиця 1. Антиексудативна активність метилового естеру N-[(2-оксоіндоліліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти на моделі карагенінового набряку стопи задньої кінцівки щурів (n=30).

Об'єкт дослідження	Приріст об'єму стопи через 4 години, мм	Антиексудативна активність, %
Контроль	1,42±0,03	-
Метиловий естер N-[(2-оксоіндоліліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти	0,33±0,02*/**	76,7
Диклофенак натрію	0,55±0,01*	61,3

Примітки: * - $p \leq 0,05$ щодо контролю; ** - $p \leq 0,05$ щодо диклофенаку натрію.

Таблиця 2. Антимікробна активність метилового естеру N-[(2-оксоіндоліліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти.

Препарат	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 26923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653
5% розчин метиловий естер N-[(2-оксоіндоліліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти	24±0,3*	17±0,2*	25±0,3*	14±0,3	26±0,1*	15±0,3*
50% розчин диметилсульфоксиду	13±0,5	15±0,9	12±0,6	13±0,4	19±0,4	0

Примітка. * - відхилення вірогідні щодо диметилсульфоксиду ($p \leq 0,05$).

оксіяцетил]-амінооцтової кислоти. Антимікробна активність досліджуваної сполуки у 5%-й концентрації перевищувала активність препарату порівняння диметилсульфоксиду (табл. 2).

Таким чином, нова сполука метиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти поряд з високою антиексудативною активністю проявляє виражену антимікробну дію, що обумовлює перспективність її подальшого поглибленого доклінічного фармакологічного дослідження, як потенційного протизапального засобу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Нова сполука - метиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти, як по-

тенційний протизапальний препарат, проявляє виражену антиексудативну активність (76,7%), перевершуючи дію препарату порівняння диклофенака натрію на 15,4%.

2. 5% водний розчин метилового естера N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти проявляє більш виражену антимікробну активність відносно штамів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans* ніж препарат порівняння диметилсульфоксид.

Нова сполука - метиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти представляє інтерес для подальших поглиблених досліджень з метою створення нового вітчизняного протизапального засобу.

Список літератури

- Волянський Ю. Л. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод. рекомендації / [Волянський Ю. Л., Широбков В. П., Бірюковата С. В. ін.]. - Київ, 2004. - 38 с.
- Гуревич К. Г. Местное применение нестероидных противовоспалительных препаратов / К. Г. Гуревич // Фарматека. - 2005. - № 20. - С. 86-88.
- Кашуба А. Побочные эффекты, вызванные нестероидными препаратами: Современное состояние в Украине / А. Кашуба // Украинский медицинский журнал. - 2009. - №5 (73). - С. 80-84.
- Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. - Киев: МОРИОН, 2000. - 320 с.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2 т. / Машковский М. Д. - [Т. 1. 14-е изд., перераб. испр. и доп.]. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2002. - С. 82-86, С.476-480.
- Педаченко Е. Г. Антиоксидантный эффект диметилсульфоксида при тяжелой закрытой черепно-мозговой травме / Е. Г. Педаченко, Д. А. Сутковой, О. Б. Малышев [и др.] // Бюлетень Української Асоціації Нейрохірургів. - 1998. - Вип. 5. - С. 18-19.
- Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. - М., 2000. - 352 с.
- Щекина Е. Г. НПВП - вопросы безопасности / Е. Г. Щекина, С. М. Дроговоз, В. В. Страшный // Провизор. - 2003. - № 4. - С. 24-28.
- Экспериментальное (доклиническое) изучение фармакологических веществ, рекомендуемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств / С. М. Дроговоз, И. А. Зупанец, Н. А. Мохорт [и др.] // Доклиническое исследование лекарственных средств: метод. рекоменд.; под ред. А. В. Стефанова. - К., 2002. - С. 311-326.

Тюпка Т.И., Минаева А.А.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 2-ОКСОИНДОЛИНА

Резюме. Проведено исследование антиэкссудативной и антимикробной активности нового потенциального противовоспалительного средства - метилового эфира N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-аміноуксусної кислоти. Експериментально встановлено, що нове досліджуване сполучення зменшує запальний каррагеніновий отек стопи крыс на 76,7%. Результаты изучения антимикробной активности свидетельствуют о наличии чувствительности или высокой чувствительности штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans* к новому исследуемому соединению.

Ключевые слова: производные 2-оксоіндолина, антиекссудативная и антимикробная активность, противовоспалительные средства.

Тюпка Т., Минаева А.

PHARMACOLOGICAL RESEARCH OF A NEW 2-OXOINDOLINE DERIVATIVE

Summary. The anti-exudative and antimicrobial activity of a new potential anti-inflammatory agent the methyl ester of N-[(2-oxoindolylidene-3)-2-oxoacetyl]-aminoacetic acid have been researched. It was established experimentally that the new test compound reduces carrageenan foot edema inflammation in rats by 76,7%. The research results of the antimicrobial activity demonstrate sensitivity or a high sensitivity of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans* strains to the new test compound.

Key words: 2-oxoindolin derivatives, anti-exudative and anti-microbial activity, anti-inflammatory agents.

Рецензент - д.мед.н., проф. Крижна С.І.

Стаття надійшла до редакції 29.05.2015 р.

Тюпка Тетяна Іванівна - д.мед.н., проф. кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету; +38 057 706-30-66; tyupka_tatyana@mail.ru

Минаєва Аліна Олексіївна - к.біол.н., асистент кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету; +38 050 778-67-27; tyupka_tatyana@mail.ru