

12. Яковлева Л. В. Експериментальне вивчення кардіопротекторної активності альтану порівняно з кверцетином / Л. В. Яковлева, Е. І. Горбань, Т. С. Сахарова // Одеський медичний журнал. — 2002. — № 1. — С. 19-22.

13. *Сопоставление* антиоксидантных свойств новых препаратов, производных биофлавоноидов и дубильных веществ / Л. В. Яковлева, О. А. Герасимова, И. В. Карбушева [и др.] // Экс-

периментальная и клиническая фармакология. — 2001. — № 2. — С. 55-59.

14. *Перспективы* применения альтана в проктологии / Л. В. Яковлева, И. В. Карбушева, Н. Д. Бунятян [и др.] // Клінічна фармація. — 2000. — № 1. — С. 55-60.

15. Саркисов Д. С. Общая патология человека / Д. С. Саркисов, М. А. Пальцев, Н. К. Хитров. — М.: Медицина, 1997. — 608 с.

16. *Структурные* основы адаптации и компенсации нарушенных функций: руководство / под ред. Д. С. Саркисова. — М.: Медицина, 1987. — 352 с.

17. Köse O. Changes in the expression of stem cells matrix in oral lichen planus and hyperkeratosis / O. Köse, A. Lalle // J. Oral Sci. — 2007. — Vol. 49, N 2. — P. 133-139.

УДК (616.316+616-092-035.2):599.323.4

И. Н. Моисеев, О. Н. Воскресенский, Е. К. Ткаченко, О. И. Скиба, Ю. В. Калабин, Д. М. Пыхтеев

ИНДУКЦИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ ДЕЛАГИЛОМ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВЫМ СТРЕССОМ И ТОРМОЖЕНИЕ ИХ СОЧЕТАНИЕМ ЭЛЛАГОВОЙ И ГАЛЛОВОЙ КИСЛОТ

Исследовано корригирующее действие полифенольного препарата альтана на характер структурно-функциональных нарушений, возникающих в слизистой оболочке полости рта (СОПР) крыс при сочетанном действии прооксиданта делагила и эмоционально-болевого стресса в условиях недостаточности алиментарных растительных полифенолов. Показано защитное влияние препарата на структуры сосудов микроциркуляторного русла, подэпителиальной соединительной ткани и покровного эпителия СОПР. Установлено, что репаративные изменения, индуцированные альтаном, реализуются путем внутриклеточной регенерации в сочетании с выраженной компенсаторной гипертрофией части клеток эпителиального покрова.

Ключевые слова: алиментарная недостаточность полифенолов, делагил, эмоционально-болевого стресс, слизистая оболочка полости рта, пролиферация клеток, компенсаторная гипертрофия клеток, эпителиоциты.

UDC (616.316+616-092-035.2):599.323.4

I. N. Moiseyev, O. N. Voskresensky, Ye. K. Tkatchenko, O. I. Skiba, Yu. V. Kalabin, D. M. Pykhteyev

INDUCTION OF INFLAMMATORY-DESTRUCTIVE CHANGES IN THE ORAL EPITHELIUM BY DELAGIL, EMOTIONAL-PAINFUL STRESS AND THEIR INHIBITION BY COMBINATIUN OF THE ELLAGIC AND GALLIC ACIDS

It is investigated corrective action of a polyphenolic drug altan on character of the structurally functional changes arising in the tunica mucosa (TM) of rats' mouth during combined action of delagil and emotional-painful stress under conditions of insufficiency of alimentary plant polyphenols. Positive influence of drug on structures of vessels of the microcirculatory bloodstream, subepithelial connective tissue and integumentary epithelium of TM of mouth is shown. It is established, that reparative changes induced by altan are realized by endocellular regeneration in a combination with expressed compensatory hypertrophy of a part of epithelium integument cells.

Key words: alimentary insufficiency of polyphenols, delagil, emotional-painful stress, the tunica mucosa membrane of mouth, proliferation of cells, compensatory hypertrophy of cells, epithelial cells.

УДК 615.917:547.281.2

І. А. Кравченко, д-р біол. наук, проф.,

В. Б. Ларіонов, канд. біол. наук,

І. М. Радасва

МЕТАБОЛІЗМ 3-ЛАУРОЇЛОКСИ-7-БРОМ-5-(О-ХЛОП)ФЕНІЛ-1,2-ДИГІДРО-3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНУ *IN VITRO*

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,

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

Вступ

Використання проліків у терапії різних захворювань має значні переваги, такі як зменшення розвитку побічних явищ і зміна концентраційного профілю активного метаболіту [1; 2]. Ефективним є застосування проліків у складі трансдермальних форм, тому що, володіючи оптималь-

ними фізико-хімічними властивостями, вони більш легко проникають крізь шкіру [3; 4]. Одним із перспективних підходів у створенні проліків для трансдермального застосування — це введення до структури біологічно-активних сполук залишку молекули підсилювачів трансдермального проникнення, зокрема, лауринової кислоти, що, як було показано раніше [5], є одним із найбільш

ефективних хімічних підсилювачів проникності. На підставі проведених раніше даних був синтезований лауриловий ефір 3-гідроксифеназепаму, який при внутрішньовенному і трансдермальному введенні показав високу фармакологічну активність у поєднанні з тривалою, пролонгованою дією та великим середнім часом утримання в організмі [5]. Для успішного терапевтичного застосування подібних препаратів необхідним є вивчення метаболізму в умовах *in vitro*, що дозволяє визначити основні шляхи їх біотрансформації та кількісно оцінити ступінь метаболізму в різних органах і тканинах.

Метою даної роботи було вивчення процесу гідролізу лаурилового ефіру 3-гідроксифеназепаму в умовах *in vitro*.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальних тварин (миші-самці масою 22 ± 3 г) умертвляли гуманним методом відповідно до спеціального протоколу з біоетики. Кров збирали у стерильні гепаринізовані центрифужні пробірки, центрифугували 10 хв (2000 об/хв), осаджуючи формені елементи. В експерименті використовували плазму в суміші з розчином хлориду натрію (0,9 %) у співвідношенні 1 : 3. Для одержання гомогенату органи гомогенізували з розчином NaCl (0,9 %) у співвідношенні 1 : 3, центрифугували 10 хв (2000 об/хв) і використовували надосадову рідину.

Для проведення гідролізу лаурилового ефіру $3\text{-}^{14}\text{C}$ -3-гідроксифеназепаму ($3,7 \cdot 10^{10}$ Бк/моль) у мірні циліндри вносили послідовно 5 cm^3 гомогенату органа (або розчин плазми крові), 1 cm^3 розчину ^{14}C -лауроїлоксифеназепаму в 1,2-пропіленгліколі (1 mg/cm^3), 1 cm^3 розчину азиду натрію (0,1 %) і доводили об'єм до 10 cm^3 натрійфосфатним буфером (0,2 М, рН 7,4). Отриману суміш ретельно перемішували й інкубували у термостаті при температурі ($37,0 \pm 0,5$) °С. Через певні проміжки часу відбирали 1 cm^3 суміші для визначення вмісту ліпофільних і гідрофільних метаболітів методом препаративної тонкошарової радіохроматографії. Для цього ліпофільні метаболіти екстрагували хлороформом (4 рази по 1 cm^3), поєднували і кількісно наносили на пластини для тонкошарової хроматографії у вигляді тонкої смуги на відстані 5 см від нижнього краю пластини. Спочатку хроматографували в напрямку до нижнього краю пластини в CCl_4 для видалення ліпідів. Після цього нижній край пластини відрізали на відстані 1,5–2 см від лінії старту та хроматографували у системі гексан : хлороформ : ацетон (3 : 2 : 2), використовуючи як мітки нерадіоактивні сполуки лауроїлоксифеназепаму та 3-гідроксифеназепаму. Зони, що містять зазначені сполуки, вирізали і поміщали у флакони для рідинної сцинтиляційної фотометрії, заливали 10 cm^3 сцинтилятора і визнача-

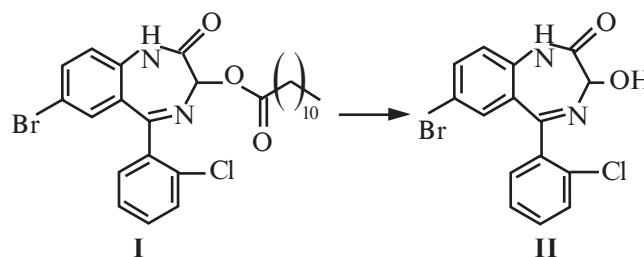
ли кількість радіоактивного матеріалу на приладі TRI-CARB 2700 (Canberra Packard).

До гідрофільної фази, що залишилася, додавали 2 cm^3 ацетатного буферу (0,2 М, рН 5,5) і 1 cm^3 розчину глюкуронідази в ацетатному буфері (50 OD/cm^3). Проби інкубували 34 год при 35°C та екстрагували ліпофільні метаболіти, що утворилися, хлороформом (3 рази по 1 cm^3). Отриманий екстракт кількісно переносили у флакони для рідинної сцинтиляційної фотометрії, ретельно випаровували для видалення залишків хлороформу, заливали толуольно-спиртовим сцинтилятором і визначали кількість радіоактивних продуктів на рідинно-сцинтиляційному фотометрі TRI-CARB 2700 (Canberra Packard).

Результати оброблені статистично за допомогою програми MS Excel, максимальна відносна помилка досліду [6] становила 12–23 % (15,4–22,7 % для мозку; 12,3–16,1 % для плазми; 12,5–14,5 % для печінки; 20,4–23,7 % для шкіри; 20,7–22,9 % для нирок).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз радіохроматограм хлороформних екстрактів показав, що вони майже в усіх випадках містять два піки радіоактивності з R_f $0,3 \pm 0,1$ і $0,68 \pm 0,07$. Порівняння R_f хлороформних екстрактів і еталонних сполук показало, що це лауриловий ефір 3-гідроксифеназепаму (I) і його метаболіт (II), продукт гідролізу (I):



Згідно з наведеними даними (рис. 1, 2), процес гідролізу лауроїлоксифеназепаму в гомогенатах органів і тканин, який кількісно оцінювався за зміною концентрації вихідного та кінцевого продукту реакції, протікає з різною швидкістю. Найбільша швидкість гідролізу лаурилового ефіру 3-гідроксифеназепаму відзначається в гомогенатах печінки, мозку і плазми, що, імовірно, зумовлене великою кількістю гідролітичних ферментів (див. рис. 2). Навпаки, у гомогенаті нирок і шкіри відзначена мінімальна швидкість гідролізу досліджуваного препарату, виходячи з того, що вміст як вихідного препарату, так і 3-гідроксифеназепаму в гомогенатах нирок і шкіри залишається на практично постійному рівні (див. рис. 2).

Слід також зазначити розходження в максимальній кількості 3-гідроксифеназепаму, який

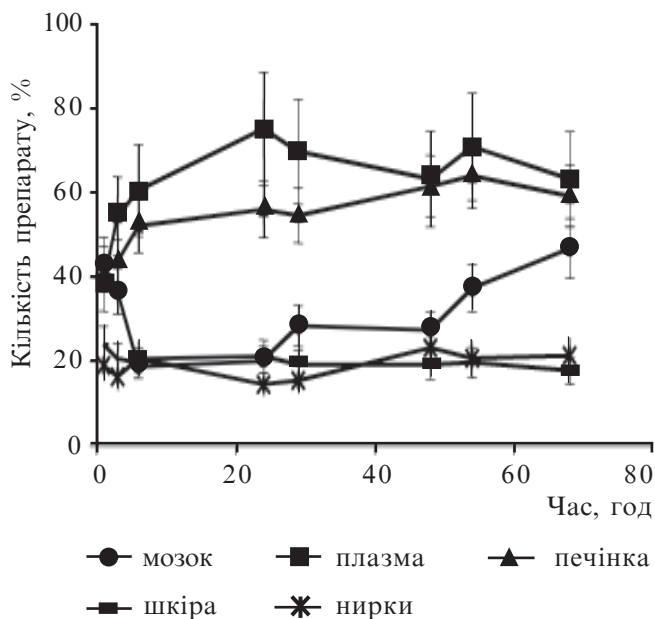


Рис. 1. Зміна вмісту 3-гідроксифеназепаму в гомогенатах органів і тканин залежно від часу

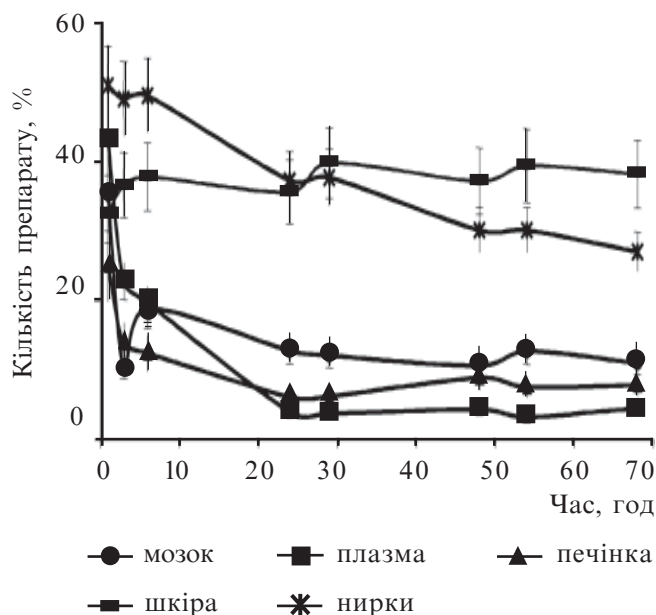


Рис. 2. Зміна вмісту лаурилового ефіру 3-гідроксифеназепаму в гомогенатах органів і тканин залежно від часу

накопичується в гомогенатах різних органів і тканин (див. рис. 1). Так, максимальна кількість 3-гідроксифеназепаму, що утворюється, зареєстрована у плазмі (70 % від загальної кількості ліпофільних метаболітів) і гомогенатах мозку та печінки (45 % та 64 % від загальної кількості ліпофільних метаболітів).

Як відомо, основними метаболітами 3-гідроксифеназепаму в організмі є його глюкуронові кон'югати [7]. Нами вивчалася зміна їхнього нагромадження в гомогенатах органів і тканин після екстракції ліпофільних продуктів і наступного гідролізу глюкуронідазою (таблиця). Помітно, що їх вміст у гомогенатах органів і тканин не однаковий, що може бути пов'язано з різним вмістом ферменту УДФ-глюкуронозилтрансферази [8]. Зменшення концентрації в гомогенатах деяких органів протягом часу може бути наслідком їхнього гідролізу.

Таким чином, було показано, що в умовах *in vitro* лауриловий ефір 3-гідроксифеназепаму піддається ферментативному гідролізу, при цьому різна швидкість цього процесу в органах і тканинах зумовлена різницею вмісту гідролітичних ферментів.

Роботу виконано за фінансової підтримки ДФФД України. Договір Ф25.5/031.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пиотровский Л. Б. Пролектарства: цели, принципы и перспективы / Л. Б. Пиотровский, М. А. Думкиус // Фармакология и токсикология. — 1988. — № 6. — С. 17-25.
2. Adrien A. Some current trends in drug design / A. Adrien // Chem. Astr. — 1982. — Vol. 49, N 11. — P. 412-414.
3. Asmussen B. Transdermal therapeutic systems — actual state and future developments / B. Asmussen // Methods Find.

Таблиця
Зміна вмісту глюкуронових кон'югатів (у відсотках від загальної кількості радіоактивного матеріалу) у гомогенатах органів і тканинах мишей залежно від часу ($M \pm m$, $n=5$, $P \leq 0,05$)

Час, год	Мозок	Плазма	Печінка	Нирки	Шкіра
1	30±2	10,3±0,8	26,4±0,7	29±2	38±4
3	41±3	6,7±0,7	18±2	15±1	8±1
6	41±2	1,8±0,4	12,6±0,7	67±5	8,1±0,9
24	16±1	0,6±0,1	12,3±0,6	48±5	12±1
29	27±2	8,9±0,7	39±2	7,8±0,8	24±2
48	1,2±0,3	11,4±0,6	38±3	8,7±0,9	32±4
54	1,8±0,2	13±1	56±5	10,8±0,7	6,5±0,8
68	12±1	6,2±0,4	4,2±0,7	7,3±0,6	13±2

Exp. Clin. Pharmacol. — 1991, Jun. — Vol. 5, N 13. — P. 343-351.

4. Potts R. O. Transdermal drug delivery: useful paradigms / R. O. Potts, G. W. Cleary // J. Drug Target. — 1995. — Vol. 4, N 3. — P. 247-251.

5. Синтез и фармакологические свойства 3-лаурилокси-7-бром-5-(о-хлор)фенил-1,2-дигидро-3н-1,4-бенздиазепин-2-она при его внутривенном и трансдермальном введении / И. А. Кравченко, А. И. Александрова, С. А. Андронати [и др.] // Вестник ОНУ. — 2003. — Т. 8, вып. 8. — С. 131-137.

6. Государственная фармакопея Украины, 1.1 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х. : PIPEГ, 2001. — Доп. 1. — 520 с.

7. Феназепам / С. А. Андронати, Г. Я. Авруцкий, А. В. Богатский [и др.]. — К. : Наук. думка, 1982. — 288 с.

8. Головенко М. Я. Фізико-хімічна фармакологія / М. Я. Головенко. — О. : Астропринт, 2004. — 720 с.

Мета цієї роботи полягала у вивченні процесу гідролізу лаурилового ефіру 3-гідроксифеназепаму в умовах *in vitro*.

Було показано, що в умовах *in vitro* лауриловий ефір 3-гідроксифеназепаму піддається ферментальному гідролізу. Різну швидкість цього процесу в органах і тканинах можна пояснити різницею вмісту в них гідролітичних ферментів.

Ключові слова: 3-лауроїлокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, ферментативний гідроліз.

The purpose of this work is studying hydrolysis process of lauryl ether of 3-hydroxyphenazepam *in vitro* conditions.

It was shown that *in vitro* conditions 3-hydroxyphenazepam lauryl ether subjects to enzymatic hydrolysis. Different speed of this process in tissues and organs can be explained by difference of hydrolytic enzymes content in them.

Key words: 3-Lauroiloxy-7-brom(o-chlor)phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzdiazepin-2, enzymatic hydrolysis.

УДК 616.858:615.(221+212)-092.9

О. В. Макаренко, канд. мед. наук,
 В. Й. Мамчур, д-р мед. наук, проф.

ІНГІБІТОР NMDA-РЕЦЕПТОРІВ АМАНТАДИН: ЗНЕБОЛЮВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ У КОМБІНАЦІЇ З АНАЛГЕТИКАМИ

Дніпропетровська державна медична академія

Відомо, що паркінсонізм є актуальною проблемою як для наукової медицини, так і для практичної охорони здоров'я. Хвороба Паркінсона (ХП) — одне з чотирьох найчастіших нейродегенеративних захворювань у людей похилого віку. Від цієї хвороби страждає у середньому 100–200 осіб на 100 000 населення в усьому світі. Хоча досягнення фармакології у цій галузі досить вагомі, актуальною залишається проблема щодо індивідуального підбору лікарських засобів і досконалості принципів терапії при паркінсонізмі з урахуванням форми, стадії захворювання й індивідуальних особливостей пацієнта [1; 2].

На наш погляд, заслуговує на увагу такий лікарський засіб, як амантадин (симетрел, мідантан, ПК-Мерц), який сприяє вивільненню дофаміну з нейронів, що не зазнавали дегенеративного впливу дофамінергічних терміналів стріатуму. При цьому важливо зазначити основні мо-

менти механізму дії цього засобу, а саме:

- вивільнення дофаміну з центральних нейронів;
- затримка поглинання дофаміну невральною клітиною;
- блокада NMDA-рецепторів;
- антихолінергічний ефект.

Як свідчать результати досліджень, амантадин як засіб монотерапії приводить до 40 % поліпшення загального стану у 2/3 хворих із ХП на ранніх її стадіях. Крім того, амантадин достатньо ефективний і на пізніх стадіях: хворі на ХП, які отримують максимальні дози леводопи, відчувають деяку додаткову дію при призначенні обох засобів. Препарат має мінімальний вплив на тремор [3]. Порівняно з антихолінергічними засобами, він відносно вільний від побічних ефектів, які можуть проявлятися галюцинаціями, набряками ніг тощо [4].

Слід зазначити, що однією з найрозповсюдженіших скарг хворих на паркінсонізм є біль.

Фармацевтичний ринок України досить широко представлений засобами групи ненаркотичних аналгетиків, а саме нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Унаслідок поєднання відомих терапевтичних ефектів (знеболювальний, протизапальний, жарознижувальний і антиагрегаційний) із побічними (ульцерогенний, гепатотоксичний, нефротоксичний, гематотоксичний та ін.) постає питання про безпечність і ефективність їх застосування [5]. Враховуючи вищезазначене, вважаємо за доцільне дослідити можливі знеболювальні властивості як самого інгібітора NMDA-рецепторів амантадину, так і зміни ноцицептивної відповіді при використанні різноманітних НПЗЗ за умов терапії амантадином.

Метою роботи була експериментальна оцінка центрального та периферичного компонентів у механізмі знеболювальної дії амантадину (50,0 мг/кг) у комбінації з найрозповсюдже-