

la-Zawislak, A. Virmani, L. Schmued // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2005. — Vol. 1053. — P. 174-182.

9. A pilot study on the effect of acetyl-L-carnitine in paclitaxel- and cisplatin-induced peripheral neuropathy / A. Maestri, A. De Pasquale Cerratti, S. Cundari et al. // Tumori. — 2005. — Vol. 91, N 2. — P. 135-138.

10. Mesna inactivates platinum agents in vitro / E. A. Wolf Johannes, R. M. Egeler, R. Anderson et al. // Anticancer Res. — 1998. — Vol. 6. — P. 4077-4082.

11. Prolonged survival of stage IV malignant mixed müllerian tumor of the ovary after carboplatin, mesna, ifosfamide, and cis-platin chemother-

apy: Case report / G. Di Vagno, G. Cormio, G. Loverro et al. // J. Chemother. — 1998. — N 5. — P. 418-421.

12. Phase II study with ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE regimen) at intermediate dosage for advanced non small cell lung cancer (NSCLC) / P. Preti, G. Poggi, A. M. Cuomo et al. // J. Chemother. — 1998. — N 6. — P. 492-495.

13. Arrigoni-Martelli E., Caso V. Carnitine protects mitochondria and removes toxic acyls from xenobiotics // Drugs Exp. Clin. Res. — 2001. — N 1. — P. 27-49.

14. Neuroprotective effect of L-carnitine in the 3-nitropropionic acid (3-NPA)-evoked neurotoxicity in rats / Z. Bi-

nienda, A. Virmani, B. Przybyla-Zawislak, L. Schmued // Neurosci Lett. — 2004. — Vol. 367, N 2. — P. 264-267.

15. Effects of L-arginine on proliferation of human renal mesangial cells and production of extracellular matrix / Liu Bi-Cheng, Ma Kun-Ling, Ye Yin-Ying et al. // Acta Pharmacol. Sin. — 2001. — Vol. 8. — P. 756-760.

16. Virmani A., Gaetani F., Binienda Z. Effects of Metabolic Modifiers Such as Carnitines, Coenzyme Q10, and PUFAs against Different Forms of Neurotoxic Insults: Metabolic Inhibitors, MPTP, and Methamphetamine // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2005. — Vol. 1053. — P.183-191.

УДК 616.72-002:615.275/.276:615.038]616-092.9

О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур

## ВПЛИВ НОВИХ ВІТЧИЗНЯНИХ АНАЛГЕТИКІВ НА ВМІСТ СЕРОМУКОЇДІВ І СІАЛОВИХ КИСЛОТ В УМОВАХ «АД'ЮВАНТНОГО» АРТРИТУ

Дніпропетровська державна медична академія

Терапія системних запальних процесів, до яких належить ревматоїдний артрит (РА), і сьогодні залишається не до кінця розв'язаною медичною й соціальною проблемою. У популяції артрит виявляється в середньому в 8 % жінок і 4 % чоловіків: розповсюдженість РА в Європі становить 0,5 % для осіб, які проживають у сім'ї, та 2 % — для тих, хто проживає у спеціальних закладах (наприклад, притулок для старих). Відомо, що жінки хворіють утричі частіше, ніж чоловіки.

Розвиток РА характеризується запальним процесом із переважно ексудативними явищами: наявністю випоту в суглобах, набряком періартикулярних тканин, збільшенням суглобів, шкірною гіперемією, різкою болючістю. Подальше прогресування патологічного процесу призводить до поси-

лення проліферативних явищ, що сприяє ущільненню періартикулярних тканин і стійкому порушенню конфігурації суглобів [1].

Характерними маркерами запалення тканини суглоба є зміни вмісту сіалових кислот і серомукоїдів у сироватці крові. Сіалові кислоти вивільнюються в результаті гідролізу сироваткових глікопротеїдів, зміна їх концентрації корелює зі змінами концентрації серомукоїдів, тому здатність лікарських засобів знижувати їхню кількість у сироватці крові свідчить про нормалізацію стану та функції суглоба.

Однією з основних груп препаратів для комплексної терапії даної патології є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Однак застосування цих медикаментів може призводити до розвитку тяжких, а інколи і загрозливих для життя

побічних ефектів, що обмежує їх терапевтичні переваги [2; 3]. Таким чином, пошук і вивчення нових перспективних засобів із протизапальною й анальгетичною активністю є обґрунтованим із теоретичної та практичної точки зору.

**Мета** проведеного дослідження — визначення ступеня протизапальних властивостей нових препаратів в умовах експериментального артриту.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 60 щурах лінії Вістар, масою 170–200 г, утримуваних у стандартних умовах віварію ДДМА. Вивчення протизапальних властивостей досліджуваних препаратів проводилося з використанням моделі «ад'ювантного» артриту, що вважається найадекватнішою до ревматоїдного артриту людини.



Експериментальний артрит моделювали згідно з методичними рекомендаціями щодо дослідження протизапальних властивостей лікарських засобів [4]: тваринам підшкірно вводили в праву задню лапу, з розрахунку 0,1 мл на щура, неповний ад'ювант Фрейда (склад: 1 частина ланоліну, 2 частини вазелінової олії та вакцини БЦЖ із розрахунку 5 мг/мл). На 3-й день дослідження у тварин у місці введення ад'юванту розвивалася місцева запальна реакція зі значним збільшенням об'єму кінцівки. Після закінчення латентного періоду (14 діб від моменту введення ад'юванту) розвивалися поліартрити задніх і передніх кінцівок. Досліджували препарати (анальбен — 1 мг/кг; пірадозол — 2,5 мг/кг; диклофенак натрію — 10 мг/кг; целекоксиб — 50 мг/кг) вводили перорально протягом 12 днів 1 раз на добу [5; 6]. Після завершення лікування тварин виводили з експерименту (з обов'язковим виконанням усіх методичних прийомів) [7]. Для більш об'єктивної оцінки протизапального ефекту проводили аналіз периферичної крові (визначали рівень серомукоїдів і вміст сіалових кислот у сироватці крові) [8; 9].

### Результати дослідження та їх обговорення

Після закінчення терапевтичного застосування досліджуваних препаратів (анальбе-

ну — 1 мг/кг; пірадозолу — 2,5 мг/кг; диклофенаку натрію — 10 мг/кг; целекоксибу — 50 мг/кг) у щурів з експериментальним запаленням «ад'ювантний» артрит (АА) було отримано такі результати (таблиця).

Група тварин, яка отримувала диклофенак натрію курсовою дозою 120 мг/кг, наприкінці досліду показала такі результати: рівень серомукоїдів у плазмі крові становив  $(0,19 \pm 0,01)$  г/л, що порівняно з показниками інтактних тварин  $(0,18 \pm 0,01)$  г/л більше лише на 5,55 % ( $P > 0,05$ ). Якщо порівнювати рівень серомукоїдів у цій дослідній групі з показниками контролю (АА + 0,9%-й фізіологічний розчин), то було відмічено, що вміст серомукоїдів у 4,68 рази нижче.

Після 12-денного прийому целекоксибу вміст серомукоїдів дорівнював  $(0,25 \pm 0,06)$  г/л, що порівняно з контролем  $(0,89 \pm 0,08)$  г/л відповідало зменшенню на 71,91 % ( $P < 0,05$ ); по відношенню до рівня серомукоїдів інтактних тварин збільшення становило 38,88 % ( $P > 0,05$ ).

Група тварин, яка отримувала перорально анальбен протягом 12 днів, після латентного періоду формування «ад'ювантного» артрити показала такі результати: вміст серомукоїдів у сироватці крові порівняно з інтактними тваринами і контролем був меншим на 11,11 % ( $P > 0,05$ ) і 82,02 % ( $P < 0,05$ ) відповідно.

Під впливом пірадозолу кількість серомукоїдів становила  $(0,31 \pm 0,04)$  г/л, що порівняно з показниками контрольної групи відповідало зменшенню на 64,49 % ( $P < 0,05$ ), порівняно з кількістю серомукоїдів інтактних тварин відбулося збільшення на 75,55 % ( $P < 0,05$ ).

При аналізі вмісту сіалових кислот у плазмі крові ми зазначили (рисунок), що рівень концентрацій корелює зі змінами вмісту серомукоїдів. Під впливом диклофенаку натрію та целекоксибу відмічено зниження вмісту сіалових кислот до  $(2,80 \pm 0,37)$  і  $(3,42 \pm 0,68)$  моль/л відповідно, що порівняно з показниками контрольної групи  $(5,68 \pm 0,64)$  моль/л відповідало зниженню на 50,70 % ( $P < 0,05$ ) для диклофенаку натрію та на 39,78 % ( $P < 0,05$ ) — для целекоксибу. Але при порівнянні цих змін із показниками інтактних тварин відмічено, що рівень сіалових кислот підвищений на 26,69 % ( $P > 0,05$ ) для тварин, які отримували диклофенак натрію, та на 54,75 % ( $P > 0,05$ ) — для тих, яким терапевтично застосовували целекоксиб протягом 12 днів.

Щодо нових вітчизняних препаратів отримано суперечливі дані: з одного боку, під впливом анальбену та пірадозолу вміст сіалових кислот порівняно з контролем знижувався відповідно на 77,11 % ( $P < 0,05$ ) та 76,76 % ( $P < 0,05$ ), а з другого — такі ж закономірності ми відмічаємо щодо інтактних

Таблиця

**Зміни концентрації серомукоїдів у сироватці крові в процесі терапевтичного застосування засобів в умовах «ад'ювантного» артрити**

Препарат	Доза, мг/кг	Серомукоїди, г/л	Зміни щодо контрольної групи, %	Зміни щодо інтактних тварин, %
Контроль (0,9%-й фізіол. розчин)	0,1 мл /100 г	$0,89 \pm 0,08$	—	—
Диклофенак натрію	10	$0,19 \pm 0,01$	-78,65*	+5,55
Целекоксиб	50	$0,25 \pm 0,06$	-71,91*	+38,88
Анальбен	1	$0,16 \pm 0,04$	-82,02*	-11,11
Пірадозол	2,5	$0,31 \pm 0,04$	-64,49*	+75,55
Інтактні тварини	—	$0,18 \pm 0,01$	-79,77*	—

Примітка. \* — зміни вірогідні порівняно з контрольною групою ( $P < 0,05$ ).



тварин: зниження на 41,17 % ( $P>0,05$ ) для анальбену та на 40,27 % ( $P>0,05$ ) — для пірадозолу, але ці зміни статистично невірні.

Можна зробити висновок, що в умовах експериментального запалення («ад'ювантний» артрит) усім досліджуваним препаратам властива протизапальна активність, що доведено біохімічними показниками, а саме біомаркерами запальної реакції тканин суглоба — рівнями серомукоїдів і сіалових кислот.

За здатністю зменшувати за умов терапевтичного застосування збільшений рівень серомукоїдів і сіалових кислот досліджувані препарати можна розташувати так: диклофенак натрію > анальбен > целекоксиб > пірадозол.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Клубова Г. Ф. Ревматоїдний артрит: стан системного та локального імунітету на фоні застосування глюкокортикоїдів та базисної терапії // Укр. ревматол. журнал. — 2003. — № 1. — С. 45-50.
2. Коваленко В. Н. Ревматоїдний артрит: етиопатогенез, клініка, діагностика, лікування // Ліки України. — 2005. — № 2. — С. 15-19.
3. Подплетня Е. А., Мамчур В. И. Механізми гастроуденотоксич-

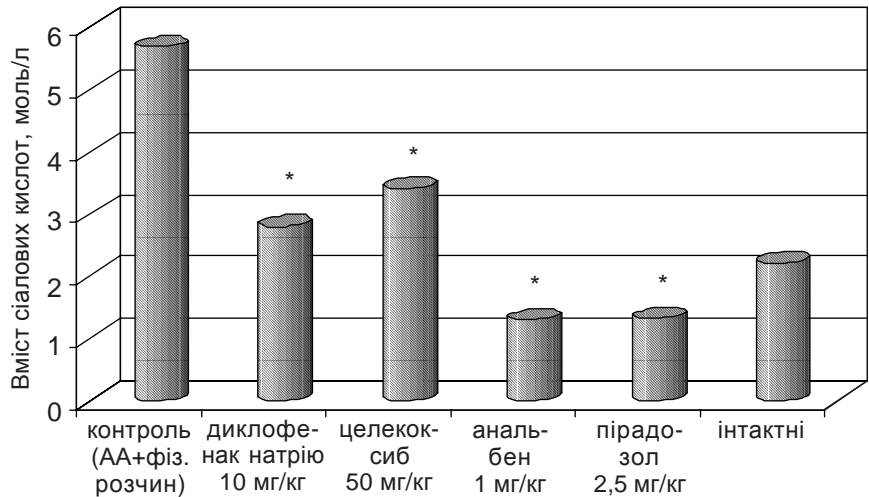


Рисунок. Зміни концентрації сіалових кислот у сироватці крові в процесі терапевтичного застосування досліджуваних препаратів в умовах «ад'ювантного» артриту

Примітка. \* —  $P<0,05$ .

ности нестероидных противовоспалительных средств // Журнал АМН України. — 2005. — № 1. — С. 47-62.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. — К.: Видав. дім «Авіценна», 2001. — С. 300-301.

5. Макаренко О. В. Анальгетична активність нового похідного норборнену в порівнянні з новим вітчизняним засобом // Тези VIII міжнародної науково-практичної конференції «Наука і освіта 2005». — Т. 26, Медицина. — С. 15-16.

6. Макаренко О. В., Нефедов А. А., Каменская Л. А. Центральний компонент в механізмі болеутоля-

ючого действия новых перспективных НПВС // Тези IV міжнародної науково-практичної конференції «Динаміка наукових досліджень — 2005». — Т. 30, Медицина. — С. 7-9.

7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдинова. — К., 2002. — 155 с.

8. Камышников С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. — Минск: Беларусь, 2000. — С. 64-66.

9. Горячковский А. М. Клиническая биохимия. — Одесса: Астропринт, 1998. — 584 с.

УДК 612.8+615.21

Т. І. Панова

## ВПЛИВ КОМЕНОВОЇ КИСЛОТИ НА АКТИВНІСТЬ НА-, К-АТФ-ази З ПЛАЗМАТИЧНИХ НЕЙРОНАЛЬНИХ МЕМБРАН ЩУРА\*

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

### Вступ

Традиційним і достатньо вивченим механізмом опіоїдної рецепції є такий: ліганд + рецептор → активація G-білка →

вторинний месенджер → активація протеїнкінази → активація (фосфорилювання) ферменту → реакція клітини (зміни іонної проникності, біохімічні процеси, активація геному тощо).

У 1999 р. було заявлено про відкриття принципово нового шляху передачі сигналів від опіоїдного рецептора до повільних натрієвих каналів у мембрані сенсорного нейрона

\* Робота виконана за кошти гранту Президента України № 34 на 2005 р.

