

УДК 615.322:[615.451.16:581.45:582.734.6]:[616-008.9:616-092.9]

DOI: 10.15587/2519-4852.2017.92521

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ПЕРСИКА НА СТАН МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ТА ПРООКСИДАНТНО/АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС ЩУРІВ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

© Г. В. Зайченко, Х. Ш. Шаріфов, О. Я. Міщенко, О. Ю. Кошова

Мета – дослідження стреспротекторної дії густого екстракту листя персика звичайного (*Persica vulgaris*) (ГЕЛП) за впливом на стан метаболічних процесів, антиоксидантної системи і перекисного окиснення ліпідів в умовах хронічного стресу.

Матеріали та методи. Хронічний стрес викликали щоденною чотирьохгодинною іммобілізацією щурів у тисних пеналах протягом 18 діб. Досліджуваний засіб ГЕЛП у дозі 100 мг/кг та препарат порівняння сироп «Імунотон» у дозі 15 мл/кг вводили профілактично за 5 діб до початку досліджуваного стресу та кожного дня за 40 хвилин до експозиції стресу.

На 18 добу були визначені показники ліпідного обміну: вміст тригліцеридів (ТГ) і загального холестерину у сироватці крові, вуглеводного обміну: глюкози у сироватці крові та глікогену у печінці. Стан системи перекисне окиснення ліпідів/антиоксидантний захист (ПОЛ/АОЗ) оцінювали за вмістом ТБК-реактивних (ТБК-Р) і відновленого глутатіону (ВГ) та активністю каталази, цитолітичних процесів – за рівнем АЛАТ у сироватці крові.

Результати: ГЕЛП та препарат порівняння «Імунотон» знижували порівняно з групою нелікованих тварин рівні тригліцеридів відповідно в 1,7 та 2,1 разу ($p < 0,05$) і холестерину відповідно в 1,5 ($p < 0,05$) та 1,2 разу ($p > 0,05$) та рівні глюкози в сироватці крові відповідно в 1,5 та 1,4 разу ($p < 0,05$) і глікогену в печінці відповідно в 3,2 та 2,6 разу ($p < 0,05$), маркера цитолізу АЛАТ відповідно в 1,2 разу ($p < 0,05$) та підвищували рівень антиоксидантного фермента каталази відповідно в 2,3 та 1,6 разу ($p < 0,05$).

Висновки: Стреспротекторний вплив ГЕЛП виявився у нормалізації гіперліпідемії, збереженості сталості вуглеводного обміну, гальмуванні цитолітичних процесів, посиленні антиоксидантного захисту. На відміну від ГЕЛП препарат порівняння «Імунотон», що містить екстракти елеутерококу, звіробію, ехінацеї і має адаптогенну та імуностимулювальну дію, не виявляв вірогідного впливу на підвищений рівень холестерину. За вираженістю антиоксидантної дії ГЕЛП перевершував препарат «Імунотон».

Ключові слова: густий екстракт, персик звичайний (*Persica vulgaris*), іммобілізаційний стрес, метаболічні процеси, стреспротекторна дія

1. Вступ

Стрес у різних проявах психоемоційний або соціальний є однією з провідних причин серцево-судинних захворювань, виразок шлунково-кишкового тракту, порушень мозкового кровообігу, алергії, ожиріння, хронічного стомлення, астенії, неврозів, зниження імунітету, що, в свою чергу, призводить до зниження якості життя [1–6].

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок з важливими науковими чи практичними питаннями

Зважаючи на широку розповсюдженість стрес-зумовлених порушень, актуальною є фармакологічна корекція стресу препаратами, які послаблюють вплив стресорів на організм, сприяють нормалізації порушених функцій, зокрема імунної, і попереджують розвиток хвороб [1–7]. Серед різноманітних стреспротекторних лікарських засобів, важливе значення мають фітопрепарати як ті, що виявляють найбільш фізіологічну дію і спричиняють менше побічних ефектів [7].

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор

Стреспротекторна дія характерна для багатьох фітопрепаратів завдяки наявності у них широкого

спектру біологічно-активних речовин (БАР), здатних зменшувати прояви стресу. Зокрема, фітоадаптогени, до яких відносяться препарати елеутерококу колючого, родіоли рожевої, лимонника китайського, левзеї та інші рослинні об'єкти, що містять БАР фенілпропаноїди, сприяють пристосуванню організму до різних несприятливих впливів шляхом адаптації нейрогормональних регуляторних механізмів і активації системи імунітету [7]. Антистресорна дія властива також і іншим поліфенольним сполукам рослин: флавоноїдам, дубильним речовинам, які виявляють антиоксидантні властивості і таким чином здатні гальмувати посилені при стресі процеси перекисного окиснення ліпідів та білків, що є патогенетичним механізмом стрес-індукованих порушень в системах та органах [1, 7, 8].

4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття

Одним з перспективних стреспротекторних фармакологічних засобів є густий екстракт листя персика (ГЕЛП), що розроблений в Національному фармацевтичному університеті під керівництвом проф. В. С. Кисличенко. ГЕЛП містить у значній кількості кумарини, флавоноїди, дубильні речовини конденсованої природи, гідроксикоричні кислоти, сапоніни. Це визначає його виключну цінність як потенційного лікарського засобу з вираженими антиоксидантними

та стреспротекторними властивостями [9]. Для ГЕЛП вже встановлений протизапальний, імуностимулювальний ефект [10], тому доцільним було оцінити його стреспротекторну дію на моделі експериментального стресу.

5. Формулювання цілей (завдання) статті

Мета роботи – дослідження стреспротекторної дії ГЕЛП за впливом на стан метаболічних процесів, антиоксидантної системи і перекисного окиснення ліпідів в умовах хронічного стресу.

6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів і об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

Модель хронічного стресу (хронічного нерво-м'язового напруження) відтворювали протягом 18 діб шляхом щоденної чотирьохгодинної іммобілізації щурів у тисних пеналах [1]. З метою усунення впливу коливань гормонального фону дослідження проводили на білих нелінійних щурах самцях 180–200 г. Усі тварини були розподілені на 4 групи по 6 особин у кожній. Перша група інтактних тварин – інтактний контроль (ІК); 2 – група нелікованих тварин (контрольна патологія, КП). Тварини третьої та четвертої дослідних груп відповідно внутрішньошлунково отримували ГЕЛП у дозі 100 мг/кг та препарат порівняння сироп «Імунотон» у дозі 15 мл/кг. Дозу препарату порівняння перераховували з добової дози для людини за допомогою коефіцієнтів з урахуванням маси та площі поверхні тіла [11]. Досліджувані засоби вводили профілактично за 5 діб до початку досліду та кожного дня за 40 хвилин до експозиції стресу. Тварини групи контрольної патології отримували дистильовану воду в об'ємі еквівалентному до об'єму досліджуваного засобу. Групу інтактних тварин стресовому впливу не піддавали. Показниками ліпідного обміну були вміст тригліцеридів (ТГ) і загального холестерину у сироватці крові, що визначали з вико-

ристанням тест-наборів фірми «Biosis-tems» (Іспанія). Стан вуглеводного обміну визначали за вмістом глюкози глюкозооксидазним методом з використанням тест-наборів фірми «Філісіт-діагностика» (Україна) у сироватці крові та глікогену у печінці [12]. Стан системи перекисне окислення ліпідів/антиоксидантний захист (ПОЛ/АОЗ) оцінювали за вмістом ТБК-реактивів (ТБК-Р) [13] і відновленого глутатіону (ВГ) [12] та активністю каталази за методом Королюк М. А. [14–16] у сироватці крові.

Результати впливу ГЕЛП та препарату порівняння на стан метаболічних процесів та системи ПОЛ/АОЗ в умовах хронічного стресу наведені відповідно в табл. 1, 2.

Значна активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи (ГГНС) та симпатико-адреналової системи (САС) в умовах модельованого стресу призвела до гіперхолестеринемії та посилення ліпогенезу, про що відповідно свідчать вірогідно вищі рівні холестерину та тригліцеридів у сироватці крові тварин з групи контрольної патології (табл. 1). Сталість вуглеводного обміну, який оцінювали за рівнем глюкози у сироватці крові, у тварин з групи контрольної патології порушувалась, що є наслідком гіперпродукції кортикостерону, під впливом якого активується глюконеогенез – утворення глюкози з жирів і білків. Підтвердженням цього є підвищення рівню глікогену в печінці, що не використовується в процесі гліколізу, а накопичується в печінці. Це свідчить про спричинені стресом зміни метаболічних процесів.

Іммобілізація призвела також до порушення балансу в системі ПОЛ/АОЗ. У тварин з групи контрольної патології спостерігали зниження активності ферменту антиоксидантного захисту каталази і зниження співвідношення Кат/ТБК-Р на тлі нормального рівня ТБК-Р (табл. 2). Це свідчить про напруження антиоксидантної системи. На посилення цитолітичних процесів, зокрема в печінці, вказує підвищення рівня АсАТ у сироватці крові.

Таблиця 1

Вплив досліджуваних засобів на стан вуглеводного та ліпідного обміну щурів в умовах хронічного стресу (n=6)

Група тварин	Холестерин, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Глюкоза сироватки, ммоль/л	Глікоген печінки, мг%
Інтактний контроль	1,635±0,122	1,072±0,197	4,940±0,207	150,37±18,0
КП	2,344±0,073*	1,562±0,125*	5,995±0,269*	243,31±13,55*
КП + ГЕЛП	1,559±0,356**	0,920±0,105**	4,020±0,196**/**	77,16±12,49**/**
КП + Імунотон	1,947±0,125	0,756±0,090**	4,226±0,263**/**	92,32±10,30**/**

Примітки: * – відхилення вірогідне щодо показників інтактного контролю, $p < 0,05$; ** – відхилення вірогідне щодо показників контрольної патології, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі

Таблиця 2

Вплив досліджуваних засобів на стан цитолітичних процесів та про/антиоксидантний баланс щурів в умовах хронічного стресу (n=6)

Група тварин	АлАТ, мккат/л	Каталаза, ммоль/(л·хв)	ТБК-Р, мкмоль/л	Кат/ТБК
Інтактний контроль	0,628±0,025	22,29±1,92	0,482±0,070	51,36±8,87
КП	0,736±0,018*	12,65±0,87*	0,348±0,046	38,43±3,68
КП + ГЕЛП,	0,620±0,024**	29,02±2,398**/**/**	0,526±0,052	57,49±6,89**
КП + Імунотон	0,656±0,013**	20,72±2,01**	0,466±0,067	48,95±8,94

Примітки: * – відхилення вірогідне щодо показників інтактного контролю, $p < 0,05$; ** – відхилення вірогідне щодо показників контрольної патології, $p < 0,05$; *** – відхилення вірогідне щодо показників препарату порівняння, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі

На тлі введення ГЕЛП відбувалась нормалізація ліпідного обміну, про що свідчить зниження рівня тригліцеридів і холестерину в сироватці крові. На відміну від ГЕЛП, препарат порівняння «Імунотон», що містить екстракти елеутерококу, звіробію та ехінацеї і виявляє адаптогенну, імуностимулювальну та тонізувальну дію, не виявляв вірогідного впливу на підвищений рівень холестерину. Досліджуваний засіб ГЕЛП, як і препарат порівняння «Імунотон», вірогідно знижували підвищені під впливом стресу вміст глюкози в сироватці крові і глікогену в печінці, наближаючи їх до рівня інтактних тварин. Це, ймовірно, є наслідком більш збалансованого перебігу метаболічних процесів – активації як гліколізу, так і глюконеогенезу.

Обидва препарати виявили значний нормалізуючий вплив на стан антиоксидантної системи, вірогідно підвищуючи рівень антиоксидантного фермента каталази. Засіб ГЕЛП за вираженістю антиоксидантної дії перевершував препарат порівняння «Імунотон».

Таким чином, позитивний вплив ГЕЛП на стан метаболічних процесів та системи ПОЛ/АОЗ в умовах хронічного стресу виявився у збереженості сталості вуглеводного обміну, нормалізації гіперліпиде-

мії, гальмуванні цитолітичних процесів, посиленні антиоксидантного захисту, що свідчить про його стреспротективну дію. Встановлена стреспротективна дія ГЕЛП пов'язана з його складовими компонентами: кумаринами, флавоноїдами, дубильними речовинами конденсованої природи, гідроксикоричними кислотами, сапонінами, яким притаманна здатність гальмувати утворення кисневих радикалів та посилювати антиоксидантний захист. Наведені складові ГЕЛП зумовлюють і імуностимулювальні властивості, що встановлені раніше в експерименті [10].

7. Висновки з проведеного дослідження і перспективи подальшого розвитку даного напрямку

Стреспротекторний вплив ГЕЛП виявився у збереженості сталості вуглеводного обміну, нормалізації гіперліпидемії, гальмуванні цитолітичних процесів, посиленні антиоксидантного захисту. На відміну від ГЕЛП препарат порівняння «Імунотон», що містить екстракти елеутерококу, звіробію, ехінацеї і має адаптогенну, імуностимулювальну дію, не виявляв вірогідного впливу на підвищений рівень холестерину. За вираженістю антиоксидантної дії ГЕЛП перевершував препарат «Імунотон».

Література

1. Киричек, Л. Т. Лекарственный антистресс в эксперименте [Текст]: монография / Л. Т. Киричек, А. В. Перепелица, Р. О. Кальчук. – Х.: ИПП «Контраст», 2015. – 104 с.
2. Lambert, G. Stress and the heart: the physiological basis for the development of cardiac risk in depression and anxiety disorders [Text]: conf. / G. Lambert. – Budapest, 2007. – P. 410.
3. Goldstein, D. S. Evolution of concepts of stress [Text] / D. S. Goldstein, I. J. Kopin // Stress. – 2007. – Vol. 10, Issue 2. – P. 109–120. doi: 10.1080/10253890701288935
4. Holger, U. Stress and common health complaints [Text]: conf. / U. Holger. – Budapest, 2007. – P. 409.
5. Teixeira, S. Structure-property studies on the antioxidant activity of flavonoids present in diet [Text] / S. Teixeira, C. Siquet, C. Alves, I. Boal, M. P. Marques, F. Borges et. al. // Free Radical Biology and Medicine. – 2005. – Vol. 39, Issue 8. – P. 1099–1108. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.05.028
6. Esch, T. The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders [Text] / T. Esch, G. B. Stefano, G. L. Fricchione, H. Benson // Neuro Endocrinology Letters. – 2002. – Vol. 23, Issue 3. – P. 199–208.
7. Куркин, В. А. Фенилпропаноиды лекарственных растений [Текст]: монография / В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, Е. В. Авдеева, В. Н. Ежков. – Самара: Офорт, 2005. – 120 с.
8. Мещанинов, В. Н. Влияние нейромедиаторов на перекисное окисление липидов при иммобилизационном стресс-воздействии у крыс разного возраста [Текст] / В. Н. Мещанинов, Д. Л. Щербак // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 5. – С. 843–849.
9. Упир, Л. В. Персик звичайний [Текст] / Л. В. Упир // Фармацевтична енциклопедія. – К.: Моріон, 2010. – С. 1079.
10. Ленчик, Л. В. Фитохимическое и фармакологическое изучение листьев *Persica vulgaris*, заготовленных в Таджикистане [Текст] / Л. В. Ленчик, Г. Ф. Наврузова, В. С. Кисличенко, Х. Ш. Шарифов, А. В. Зайченко // Vestnik of the South-Kazakhstan state pharmaceutical academy. – 2014. – Vol. 4, Issue 3 (68). – P. 126–132.
11. Уланова, И. П. К вопросу об учете поверхности тела экспериментальных животных при токсикологическом исследовании [Текст] / И. П. Уланова, К. К. Сидоров, А. И. Халепко // Медицина. – 1968. – № 10. – С. 18–25.
12. Яковлева, Л. В. Экспериментальные вивчення нових адаптогенних засобів [Текст]: метод. рек. / Л. В. Яковлева, О. Я. Міщенко, Ю. Б. Лар'яновська, О. Ю. Кошова, С. А. Гращенко. – К., 2009. – 37 с.
13. Мамонтова, Е. В. Влияние иммобилизационного стресса и α -токоферола на процесс перекисного окисления липидов у молодых самцов белых мышей [Текст] / Е. В. Мамонтова, Д. Л. Теплый // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 2. – С. 38–39.
14. Королюк, М. А. Метод определения активности каталазы [Текст] / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
15. Дев'яткіна, Т. О. Доклінічне дослідження стреспротективної дії фармакологічних засобів [Текст]: метод. рек. / Т. О. Дев'яткіна, О. М. Важнича, Р. В. Луценко // Доклінічні дослідження лікарських засобів. – К.: Авіцена, 2001. – С. 457–470.
16. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – М.: Морион, 2000. – 320 с.

Дата надходження рукопису 04.01.2017

Шаріфов Хуршел Шералієвич, аспірант, кафедра клінічної фармакології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: clinpharmacol_ipksph@nuph.edu.ua

Зайченко Ганна Володимирівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: anna.zajchenko@gmail.com

Міщенко Оксана Яківна, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: clinpharmacol_ipksph@nuph.edu.ua

Кошова Олена Юрійівна, кандидат фармацевтичних наук, страший науковий співробітник, завідувач лабораторією, Центральна науково-дослідна лабораторія, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: clinpharmacol_ipksph@nuph.edu.ua

УДК 615.454.1:616-001.4:-001.17:616-003.9:616-08:612.398.193:665.327.2|.3

DOI: 10.15587/2519-4852.2017.93336

РЕПАРАТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО КРЕМУ НА МОДЕЛІ ТЕРМІЧНИХ ПОШКОДЖЕНЬ ШКІРИ У ЩУРІВ

© Н. М. Кононенко, А. М. Шейхалі

Метою роботи було вивчити репаративні властивості нового комбінованого крему на моделі термічної опікової травми у щурів.

Методи. На моделі термічного опіку у щурів досліджено репаративні властивості нового комбінованого препарату у формі крему для лікування запальних і мікробних захворювань шкіри умовно названий «Дермаліпоін», до складу якого увійшли: α -ліпоева кислота, сечовина, олівкова олія, олія чайного дерева, ПЕГ-400. Ефективність лікування оцінювали за допомогою планіметричних показників, що передбачали визначення: площі опіку, періоду епітелізації, кількості тварин з ранами, що зарубцювалися в різні терміни та коефіцієнту швидкості загоєння ран у порівнянні з метилурациловою маззю і гелем тітріол. Також проводили морфологічні дослідження. За допомогою методу забарвлення за Ван Гізеном і Маллорі оцінювали стан сполучної тканини і колагенотворення в процесі загоєння ушкодження. При цьому методом за Ван Гізеном колагенові волокна сполучної тканини забарвлюються кислим фуксином в червоний колір, методом Маллорі колагенові волокна аніліновим синім фарбуються в темно-синій колір, а еластичні волокна кислим фуксином - в червоний.

Результати. На моделі термічного опіку у щурів встановлено, що при застосуванні нового крему дермаліпоін період епітелізації зменшився на 9,6 дня порівняно із контрольною патологією ($p \leq 0,05$). У середньому ступінь загоєння рани при нанесенні досліджуваного крему був на 37,7 %, метилурацилової мазі (препарат порівняння) – на 31 %, гелю тітріол (препарат порівняння) – на 18 % вищим, порівняно із нелікованим контролем. Результати експерименту показали, що репаративні властивості досліджуваного крему (за показником коефіцієнту швидкості загоєння та площею рани) були вищими, ніж у препаратів порівняння.

Висновки. Крем дермаліпоін виявляє виразну репаративну дію, що проявляється в прискоренні процесу загоєння опіків у порівнянні з контрольною патологією та зменшенні виразності цитодеструктивних процесів. Тому перспективним є подальше вивчення нового крему як потенційного ранозагоювального та протиопікового лікарського засобу

Ключові слова: опіки, α -ліпоева кислота, сечовина, олівкова олія, олія чайного дерева, репарація

1. Вступ

Найпоширенішими травмами бійців у зоні АТО залишаються травматичні ушкодження з порушенням цілісності шкірних покривів, опікові травми, інфіковані рани і виразки різного генезу [1].

Сучасні вимоги до місцевих ранозагоювальних та протиопікових лікарських засобів передбачають: можливість використання препарату в різні фази ранового процесу, відсутність токсичної, алергізуючої та місцевопоздразнюючої дії, широкий спектр антибактеріальної дії, високу антимікробну і протизапальну активність [2]. Крім того, ранозагоюючі препарати

для місцевого застосування не повинні викликати порушення газообміну в шкірі [3].

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними питаннями

При застосуванні ранозагоювальних препаратів у хірургічній практиці можна виділити ряд проблем: зростання резистентності збудників ранової інфекції до існуючих препаратів, особливо до стафілококів, що домінують серед асоціації мікроорганізмів; недостатню ефективність багатьох пре-