

10. Della Greca, M., Mangoni, L., Molinaro, A., Monaco, P., Previtiera, L. (1990). (20S)-4 α -methyl-24-methylenecholest-7-en-3 β -ol, an allelopathic sterol from *Typha latifolia*. *Phytochemistry*, 29 (6), 1797–1798. doi: 10.1016/0031-9422(90)85019-c

11. Pawar, C. R., Kolche, V. N., Khedkar, P. A. (2011). Anti-inflammatory activity of leaves of *Typha angustata* (Typhaceae). *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmac*, 2 (5), 1598–1600.

12. Kyslychenko, V. S., Zhuravel', I. O., Jaroshenko, I. V., Terninko, I. I., Burda, N. Je., Kyslychenko, O. A. et al. (2009). Patent na korysnu model' № 41309, MPK G01N 33/15. Sposib kil'kisnogo vyznachennja steroi'div ta flavono'i'div biologichno aktyvnyh rehovyn roslynnogo pohodzhennja. № u 200900463; declared: 22.01.2009; published: 12.05.2009, Byul. № 9.

Дата надходження рукопису 14.09.2016

Довгаль Євгеній Олександрович, аспірант, кафедра хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: cnc@nuph.edu.ua

Гур'єва Ірина Геннадіївна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: cnc@nuph.edu.ua

Кисличенко Вікторія Сергіївна, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: cnc@nuph.edu.ua

Журавель Ірина Олександрівна, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: nadegdaburda@ukr.net

УДК 615.252.349.7:615.099:616-091:543.544

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗПОДІЛУ ГЛІБЕНКЛАМІДУ В ОРГАНАХ ТВАРИН ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

© Т. В. Кучер, С. І. Мерзлікін, С. Ю. Штриголь

Моделювання ефектів токсичного впливу хімічних сполук, зокрема лікарських засобів є вагомим джерелом інформації при проведенні судово-токсикологічних досліджень. Відомі випадки летальних отруєнь глібенкламідом, переважно при суїцидальному передозуванні. Враховуючи те, що дана речовина досить активно метаболізує, інформація щодо її розподілу в органах і тканинах при надходженні в організм в летальних дозах може бути корисною для вибору біологічних об'єктів.

Мета. Дослідження розподілу глібенкламіду в органах лабораторних тварин при моделюванні гострої інтоксикації.

Методи. Для моделювання гострої інтоксикації глібенкламідом використовували білих щурів, яким препарат у вигляді суспензії з твіном-80 вводили перорально, виходячи з маси тіла тварини та LD₅₀ токсиканту. Після декапітації у піддослідних тварин брали печінку, нирки, шлунок, кишечник із вмістом, серце та кров. Ізолювання глібенкламіду з біологічних об'єктів проводили підкисленим ацетонітрилом. Для очистки одержаних вилучень з тканин органів використовували метод ТШХ, а очистку плазми від її компонентів та концентрування токсиканту проводили методом твердофазної екстракції на картриджах "Oasis HLB Extraction Cartridge", 30 mg. Для виявлення та кількісного визначення глібенкламіду застосовували методи ТШХ та ВЕРХ.

Результати. Встановлено, що у вилученнях, одержаних з біологічних об'єктів, глібенкламід виявлений в межах 2,2–19,8 мкг/мл в пробі. При цьому найвищі концентрації токсиканту виявлені у вилученнях з крові та шлунку, нижчі – з печінки та кишечника із вмістом. Даний токсикант також виявлений у вилученнях з серця в концентрації 4,2 мкг/мл в пробі, що пояснює його вибіркову токсичність на міокард. Враховуючи це, направлене судово-токсикологічне дослідження при отруєнні глібенкламідом внаслідок передозування можна здійснювати за його нативною речовиною, а крім біологічних об'єктів, рекомендованих ПЛАФТ, як альтернативний об'єкт доцільно використовувати серце.

Висновки. За результатами моделювання гострої інтоксикації у тварин встановлено розподіл глібенкламіду в органах і тканинах при надходженні в організм у летальних дозах. Проведене моделювання дозволило визначити біологічні об'єкти: печінка, нирки, шлунок та кишечник з вмістом, серце та кров,

котрі можуть бути застосовані для судово-токсикологічних досліджень у випадках гострого отруєння даним токсикантом при передозуванні

Ключові слова: глібенкламід, гостра інтоксикація, біологічні об'єкти, розподіл, хроматографічні методи, твердофазна екстракція

Modeling of the effects of chemical compounds toxic influence, including drugs is an important information source for forensic toxicological studies. Cases of fatal poisoning with glibenclamide, mainly at suicidal overdose, are known. Considering that the substance is being actively metabolised, the information about its distribution in organs and tissues after administration to an organism admission at lethal doses can be useful for selecting of biological objects.

Aim. This study is aimed to describe the glibenclamide distribution in organs of laboratory animals using the model of acute intoxication.

Methods. The model of the glibenclamide acute intoxication was reproduced using albino rats receiving the drug with tween-80 in suspension orally, considering on their body weight and LD₅₀ of toxicant. For the further studies, liver, kidneys, stomach, intestinal content, heart, and blood of the experimental animals were taken after decapitation. Glibenclamide was isolated from the biological objects by acidulated acetonitrile. The extracts obtained from the organs were purified by TLC, and plasma – by solid-phase extraction on Oasis HLB cartridges. TLC and HPLC methods were applied for identification and quantification of glibenclamide.

Results. The study revealed that glibenclamide in the extracts obtained from the biological objects was determined in concentrations 2,2–19,8 µg/ml in sample. The highest concentrations of toxicant were found in the extracts obtained from blood and stomach, lower – in the extract from liver and intestinal contents. The given toxicant was found in the extract obtained from heart at concentration of 4,2 µg/ml in sample, that explains its selective toxicity on myocardium. Considering this data, the directed forensic toxicological studies at case of glibenclamide overdose can be carried out by determination of its native substance. Also, it has been proposed to use the heart as an alternative object for chemico-toxicological analysis of toxicants (besides biological objects recommended by TIAFT).

Conclusion. Glibenclamide distribution in animal organs and tissues after administration at lethal doses (the model of acute intoxication) has been established. This modeling allowed to determine biological objects, which can be used for forensic toxicological studies in cases of acute overdose with this toxicant, namely: liver, kidneys, stomach and intestinal contents, heart and blood

Keywords: glibenclamide, acute intoxication, biological objects, distribution, chromatographic methods, solid phase extraction

1. Вступ

Вагому допомогу у вивченні механізмів розвитку морфо-функціональних ускладнень гострої інтоксикації надають експерименти на лабораторних тваринах, оскільки прямі дослідження не завжди можливі, а часом і етично неприпустимі [1]. Відповідно до диференційованих завдань моделювання ефектів токсичного впливу хімічних сполук, експерименти доцільно проводити на лабораторних тваринах, серед яких найбільш поширеними видами у токсикологічних дослідженнях є гризуни, зокрема щури [2].

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

Глібенкламід є одним з поширених антидіабетичних засобів для лікування цукрового діабету 2 типу, який належить до класу похідних сульфонілсечовини (ПСС) [3, 4]. Відомі випадки летальних отруєнь глібенкламідом, переважно при суїцидальному передозуванні, які відповідно до чинного законодавства мають бути піддані судово-токсикологічним дослідженням з ізолюванням токсиканту з біологічних об'єктів, виявленням та кількісним його визначенням в одержаних вилученнях [5, 6].

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

У світі за пріоритетними напрямками вивчення антидіабетичних засобів ПСС проводяться різно-

манітні дослідження: удосконалення та розробка нових методів контролю якості та стандартизації, розробка методів хіміко-токсикологічного аналізу (ХТА) та аналітичної діагностики гострих отруєнь даними речовинами. Виходячи з аналізу цих досліджень та публікацій, відомі методи ХТА деяких ПСС (гліпізид, глібенкламід, гліклазид, гліквідон), що включають способи ізолювання даних сполук з тканин печінки триразовим настоюванням ацетоном з подальшою екстракцією токсикантів з кислих водних вилучень хлороформом (Ташкентський фармацевтичний інститут) [7], ізолювання речовин етанолом з сироватки крові та сечі [8], а також методики їх ідентифікації та кількісного визначення в одержаних вилученнях. Проте, дослідження ПСС у більшості стосуються методів стандартизації, фармацевтичного аналізу, вивчення фармакокінетики, дослідження біоеквівалентності та виявлення фальсифікатів, що висвітлено в роботах вчених різних країн (Автономного університету Мадрида, Сеульського наукового медичного інституту, Токійського, Кувейтського, Каїрського, Йорданського університетів та ін.) [8–12]. Відомі джерела літератури, де висвітлені дослідження токсичної дії глібенкламідом на різні групи тварин, що були використані в якості біологічних моделей. Так у роботі Treherne, Ashford [13] наведено дані щодо його розподілу в мозку гризунів. У токсикологічних дослідженнях на щурах [14, 15] показано вплив глібенкламідом на печінку, нирки, сім'яники та серце тварин із підвищенням ризику шлуночкової тахікардії. Вплив препарату на серцево-судинну сис-

тему під час ендотоксемії свиней наведено в праці [16]. На моделях з мишами авторами [17] висвітлено роль глібенкламід у гострому ушкодженні легень.

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

Враховуючи те, що глібенкламід досить активно метаболізується [10, 12], інформація щодо його розподілу в органах і тканинах при надходженні в організм в летальних дозах може бути корисною для вибору біологічних об'єктів та проведення судово-токсикологічних досліджень при отруєнні даним токсикантом.

5. Формулювання цілей (завдання) статті

У зв'язку із зазначеним вище метою даної роботи було визначено розподіл глібенкламід у органах лабораторних тварин при моделюванні гострої інтоксикації.

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

Дослідження проведено на рандомбредних щурах-самцях з дотриманням правил Директиви Ради ЄС з питань захисту тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей. Гарантією надійності результатів, показником доцільності участі тварин в експерименті було забезпечення умов їх утримання, харчування, що відповідають вимогам міжнародних «Правил з проведення лабораторних досліджень» [18, 19].

Для моделювання гострої інтоксикації глібенкламідом використовували білих щурів (самців) масою 180–310 г, які не отримували їжу протягом доби. За допомогою зонду піддослідним щурам у шлунок вводили стабілізовану твіном-80 суспензію глібенкламідом, яка містила відповідну LD_{50} та маси тіла тварини концентрацію токсиканту. При моделюванні гострої інтоксикації у щурів розвивалася гіпоглікемічна кома, яка протягом 8–9 год призводила до летального наслідку. У ці терміни при настанні бічного положення, появи агонального дихання щурів декапітували та для подальших досліджень брали органи, які рекомендовані ПІАФТ при отруєнні невідомою речовиною, а саме: печінку, нирки, шлунок, кишечник із вмістом, а також кров. Окрім вищезазначених органів, як об'єкт дослідження також брали серце, враховуючи токсичний вплив глібенкламідом на міокард та коронарні судини, внаслідок чого формується зона некрозу [20].

Ізолювання глібенкламідом з біологічних об'єктів проводили ацетонітрилом, підкисленим 6 М розчином кислоти хлоридної до рН 2,0–2,5. Одержане вилучення фільтрували, очищували від органічних домішок 2,5 % розчином натрію сульфату та *n*-гексаном з подальшим екстрагуванням токсиканту хлороформом [21, 22]. Особливістю ізолювання глібенкламідом з серця була гомогенізація його тканин шляхом розтирання з піском. Одержані хлороформні вилучення очищували від органічних домішок та досліджували на предмет ідентифікації токсиканта

методом ТШХ на хроматографічних пластинках Merck silica gel 60 F₂₅₄ з використанням систем розчинників: етилацетат (система 1), сумішей етилацетат-кислота ацетатна льодяна (49,5:0,5) та метиленхлорид-етилацетат-кислота ацетатна льодяна (50:50:1) (системи 2 та 3 відповідно). Для детектування зон адсорбції глібенкламідом використовували найбільш чутливі реагенти: хлорцинкїод та реактив Бушарда, а також специфічні: 1 % розчин ваніліну та 5 % розчин хлоралгідрату. Хроматографічну пластинку розділяли на 3 частини. На лінію старту пластинки в зону 1, у вигляді точки наносили 10 мкл (1 мкг/мл) розчину стандартного зразка глібенкламідом, а в зоні 2 і 3 смугою завтовшки 2 см наносили по ¼ частині одержаного хлороформного вилучення. Після хроматографування пластинку висушували, а зони 1 і 2 обробляли відповідними реагентами. Встановлено, що при обробці останніх зон чутливими та специфічними реагентами на хроматографічній пластинці візуалізувалися індивідуальні плями зі значеннями Rf 0,46 (система 1) та 0,57–0,61 (системи 2 та 3). При цьому, з хлорцинкїодом та реактивом Бушарда глібенкламідом утворював коричневе забарвлення плям, а з 1 % розчином ваніліну та 5 % розчином хлоралгідрату – фіолетове та зелено-коричневе відповідно. Варто зазначити, що розміри плям відрізнялися, зокрема найбільша – при дослідженні вилучення, одержаного зі шлунок з вмістом. Далі з необробленою проявником зони 3, в області відповідного глібенкламідом значення Rf з пластинки скальпелем знімали шар сорбенту площею 3×1 см, який поміщали в скляний флакон, що містив 10 мл метилового спирту, струшували протягом 5 хв і фільтрували через фільтр марки «чєрвона стрічка».

Як об'єкт дослідження використовували також кров тварин, з якої одержували плазму шляхом центрифугування проби протягом 20 хв при 15000 об/хв. Для очистки плазми від її компонентів та концентрування токсиканту застосовували картриджі «Oasis HLB Extraction Cartridge», 30 mg. Підготовка картриджів полягала в їх кондиціонуванні 1 мл метанолу та 1 мл води дистильованої. Після цього через картриджі пропускали по 1 мл плазми і промивали їх 0,1 М розчином кислоти хлоридної. Елюювання проводили 2 мл метанолу із 0,1 % вмістом кислоти хлоридної. Елюати випаровували в потоці азоту та сухі залишки розчиняли в 200 мкл метанолу.

Відповідно до методології ХТА, з метою підтвердження попередніх результатів та для кількісного визначення глібенкламідом в біологічних об'єктах одержані таким чином метанольні елюати з тонкого шару та сорбенту картриджів Oasis HLB досліджували методом ВЕРХ на рідинному хроматографі «Міліхром-А-02» з УФ-детектуванням (ЗАТ «Еконова», Новосибірськ) [22]. Для розділення речовин використовували обернено-фазову колонку Prontosil-120-5-C18-AQ розміром Ø2×75 мм, зерніння 5 мкм («Bischoff Analysetechnik und Geräte GmbH», Німеччина). Градієнтне елюювання виконували шляхом змішування двох елюентів: елюент А – [0,2М LiClO₄ – 0,005М HClO₄], елюент Б – ацетонітрил кваліфікації «для ВЕРХ». Швидкість рухомої фази – 100 мкл/хв. Тем-

пература термостата колонки – 35 °С. УФ-спектрофотометричне детектування проводили одночасно за 8 довжинами хвиль: 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 і 300 нм. Аналіз та обробку хроматограм здійснювали за програмовою «Аналітика-Chrom». Правильність методики періодично контролювали шляхом хроматографування спеціального контрольного багатокомпонентного розчину, що складався з бромідіона, уридину, кофеїну, прозерину, *m*-нітроаніліну, *n*-нітроаніліну і трифазину.

Виявлення глібенкламід у метанольних елюатах здійснювали за часом утримування. Піки речовин на відповідних хроматограмах метанольного розчину стандартного зразка глібенкламід (рис. 1) та метанольних елюатів, одержаних з тонкого шару (рис. 2) та сорбенту картриджів Oasis HLB, визначені співвідносними за часом утримування ($t_R=9,99$ хв).

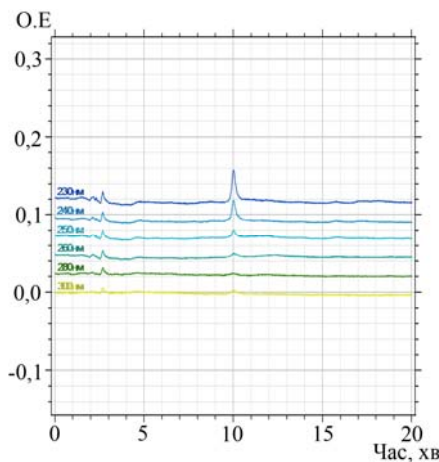


Рис. 1. Хроматограма стандартного зразка глібенкламід

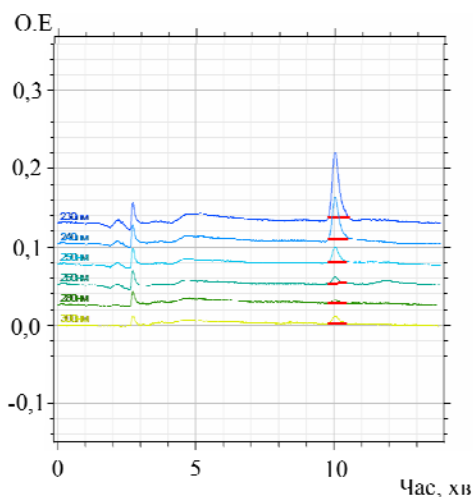


Рис. 2. Хроматограма метанольного елюату, одержаного з тонкого шару

Кількісний вміст глібенкламід у відповідних елюатах визначали за довжини хвилі 230 нм за залежністю площі піку метанольного розчину стандартного зразка токсиканту від концентрації.

Одержані результати наведені в табл. 1.

Таблиця 1
Розподіл глібенкламід у органах тварин при гострому отруєнні

Біологічний об'єкт	Маса (об'єм) біологічного об'єкту, г (мл)/Вміст глібенкламід у пробі метанольного елюату, мкг/мл	Метрологічні характеристики
Печінка	6,50/9,4; 8,00/10,3; 6,90/8,8; 6,48/9,2; 8,78 /9,9	$\bar{X}=9,52$; $S=0,755$; $S_{\bar{X}}=3,38 \cdot 10^{-1}$; $\Delta \bar{X}=0,937$; $\epsilon=9,85$; RSD=7,93
Нирки	1,55/2,2; 1,70/2,6; 0,96/2,7; 1,60/3,1; 1,80/2,9	$\bar{X}=2,7$; $S=0,2646$; $S_{\bar{X}}=1,18 \cdot 10^{-1}$; $\Delta \bar{X}=0,3285$; $\epsilon=12,17$; RSD=9,8
Шлунок із вмістом	7,55/17,6; 9,91/19,8; 9,84/17,8; 10,84/18,4; 6,57/18,7	$\bar{X}=18,46$; $S=1,216$; $S_{\bar{X}}=5,44 \cdot 10^{-1}$; $\Delta \bar{X}=1,51$; $\epsilon=8,18$; RSD=6,59
Кишечник із вмістом	2,30/6,9; 4,10/7,7; 3,60/8,1; 2,13/6,9; 3,90/8,3	$\bar{X}=7,58$; $S=0,611$; $S_{\bar{X}}=2,73 \cdot 10^{-1}$; $\Delta \bar{X}=0,758$; $\epsilon=10,01$; RSD=8,06
Серце	0,70/3,8; 1,55/4,3; 0,69/3,7; 0,86/4,7; 1,02/5,1	$\bar{X}=4,32$; $S=0,3215$; $S_{\bar{X}}=1,44 \cdot 10^{-1}$; $\Delta \bar{X}=0,399$; $\epsilon=9,24$; RSD=7,44
Кров	5,00/16,8; 5,00/19,3; 5,00/16,4; 5,00/15,1; 5,00/16,0	$\bar{X}=16,72$; $S=1,5716$; $S_{\bar{X}}=7,03 \cdot 10^{-1}$; $\Delta \bar{X}=1,951$; $\epsilon=11,67$; RSD=9,4

Як свідчать наведені дані, у вилученнях, одержаних з біологічних об'єктів, глібенкламід виявлений в межах 2,2–19,8 мкг/мл в пробі. При цьому найвищі концентрації токсиканту виявлені у вилученнях з крові та шлунку, нижчі – з печінки та кишечника із вмістом. Даний токсикант також виявлений у вилученнях з серця в концентрації 4,2 мкг/мл в пробі, що пояснює його вибіркочу токсичність на міокард. Враховуючи це, направлене судово-токсикологічне дослідження при отруєнні глібенкламідом внаслідок передозування можна здійснювати за його нативною речовиною, а крім біологічних об'єктів, рекомендо-

ваних ПІАФТ, як альтернативний об'єкт ХТА на даний токсикант доцільно використовувати серце.

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

За результатами моделювання гострої інтоксикації у тварин встановлено розподіл глібенкламіду в органах і тканинах при надходженні в організм у летальних дозах. Проведене моделювання дозволило визначити біологічні об'єкти: печінка, нирки, шлунок та кишечник з вмістом, серце та кров, котрі можуть бути застосовані для судово-токсикологічних досліджень у випадках гострого отруєння даним токсикантом при передозуванні.

Література

1. Каркищенко, Н. Н. Альтернативы биомедицины. Т. 1 [Текст] / Н. Н. Каркищенко // Основы биомедицины и фармакомоделирования. – М.: ВПК, 2007. – 320 с.
2. Апихтіна, О. Л. Правові аспекти при роботі з експериментальними тваринами. [Текст] / О. Л. Апихтіна // Сьогодення і біоетика. – К.: ВД «Авіцена», 2011. – С. 244–250.
3. Недосугова, Л. В. Глібенкламід – профіль ефективності і безпеки [Текст] / Л. В. Недосугова // Сахарный диабет. – 2011. – № 3. – С. 85–90.
4. Решедько, Г. К. Клиническое применение глібенкламіда: вопросы безопасности и эффективности [Текст] / Г. К. Решедько, Е. В. Хайкина // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 3. – С. 65–69.
5. Schulz, M. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics [Text] / M. Schulz, A. Schmoltd // Pharmazie. – 2003. – Vol. 58, Issue 7. – P. 447–474.
6. Кучер, Т. В. Вибір та стандартизація умов селективного розділення глібенкламіду, гліклазиду та глімепіриду в тонкому шарі сорбенту [Текст] / Т. В. Кучер, С. І. Мерзликін // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2015. – № 1. – С. 8–13.
7. Ибрагимова, М. М. К вопросу химико-токсикологического анализа гликлазида и метформина при их совместном применении [Текст] / М. М. Ибрагимова // Астана медициналык журналы. – 2014. – № 2. – С. 152–158.
8. Ибрагимова, М. М. Химико-токсикологические свойства некоторых антидиабетических препаратов производных сульфонилмочевины [Текст]: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / М. М. Ибрагимова; Ташкентский фармацевтический институт. – Т., 2016. – 39 с.
9. Аюуарпан, J. Validated HPLC method for the fast and sensitive determination of few anti-diabetic drugs residues in support of cleaning validation in formulation area [Text] / J. Аюуарпан, P. Umaphathi, S. Quine // International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. – 2011. – Vol. 3. – P. 371–374.
10. Rayanm, V. Validated RP-HPLC method for the estimation of glibenclamide in formulation and serum [Text] / V. Rayanm, A. Lakshman, M. Ramana // International journal of research in pharmaceutical and biomedical sciences. – 2011. – Vol. 2. – P. 856–862.
11. Albu, F. Determination of glibenclamide in human plasma by liquid chromatography and atmospheric pressure chemical ionization/MS-MS detection [Text] / F. Albu, C. Georgiță, V. David, A. Medvedovici // Journal of Chromatography B. – 2007. – Vol. 846, Issue 1-2. – P. 222–229. doi: 10.1016/j.jchromb.2006.09.005
12. Dastmalchi, S. Enhancing dissolution, serum concentrations and hypoglycemic effect of glibenclamide using solvent deposition technique [Text] / S. Dastmalchi, A. Garjani, N. Maleki et. al. // Pharm. Pharmaceut. Sci. – 2005. – Vol. 8, Issue 2. – P. 175–181.

13. Treherne, J. M. The regional distribution of sulphonylurea binding sites in rat brain [Text] / J. M. Treherne, M. L. J. Ashford // Neuroscience. – 1991. – Vol. 40, Issue 2. – P. 523–531. doi: 10.1016/0306-4522(91)90138-e

14. Adaramoye, O. Evaluation of toxic effects of metformin hydrochloride and glibenclamide on some organs of male rats [Text] / O. Adaramoye, O. Akanni, O. Adesanoye, O. Labo-Popoola, O. Olaremi // Niger J Physiol Sci. – 2012. – Vol. 27, Issue 2. – P. 137–144.

15. Vanelli, G. Cardiovascular responses to glibenclamide during endotoxaemia in the pig [Text] / G. Vanelli, S. Hussain, M. Dimori, G. Aguggini // Veterinary Research Communications. – 1997. – Vol. 21, Issue 3. – P. 187–200. doi: 10.1023/a:1005880228344

16. Takahashi, N. Long-term treatment with glibenclamide increases susceptibility of streptozotocin-induced diabetic rat heart to reperfusion-induced ventricular tachycardia [Text] / N. Takahashi, T. Ooie, T. Saikawa, T. Iwao, H. Yoshimatsu, T. Sakata // Exp Biol Med. – 2003. – Vol. 228, Issue 10. – P. 1234–1238.

17. Ji, M.-H. Glibenclamide pretreatment attenuates acute lung injury by inhibiting the inflammatory responses and oxidative stress in a polymicrobial sepsis animal model [Text] / M.-H. Ji, J.-J. Yang, L.-S. Ju, S.-H. Zhu, J.-J. Yang // J Anesth Perioper Med. – 2014. – Vol. 1, Issue 1. – P. 36–43.

18. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [Text] // Official Journal of the European Communities. – 2010. – L 276. – P. 33–79.

19. Резніков, О. Г. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах [Текст] / О. Г. Резніков, А. І. Соловійов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – № 7. – С. 47–61.

20. Недосугова, Л. В. Роль препаратів сульфонилмочевини в розвитку серечно-судинних ускладнень при сахарному діабеті 2 типу [Текст] / Л. В. Недосугова // Сахарный диабет. – 2013. – № 2. – С. 26–35.

21. Кучер, Т. В. Хроматографічне дослідження вилучень глібенкламіду, гліклазиду та глімепіриду із біологічних об'єктів [Текст] / Т. В. Кучер, С. І. Мерзликін // Вісник фармації. – 2015. – № 4. – С. 3–7.

22. Кучер, Т. В. Хроматографическое обнаружение глібенкламіда в биологических объектах при моделировании комбинированных отравлений лекарственными веществами [Текст] / Т. В. Кучер, С. И. Мерзликін, Е. В. Коваленко // Вестник фармации. – 2016. – № 1. – С. 28–33.

References

1. Karkischenko, N. N. (2007). Alternativyi biomeditsinyi [Biomedicine alternatives] Vol. 1. Osnovy biomeditsinyi i farmakomodirovaniya. Kyiv: VPK, 320.
2. Apiktina, O. L. (2011). Pravovi aspekti pri roboti z eksperimentalnimi tvarinami [Legal aspects by working with experimental animals]. Nowadays and bioethics. Kyiv: VD «Avicena», 244–250.
3. Nedosugova, L. V. (2011). Glibenclamide – profil effektivnosti i bezopasnosti [Glibenclamide – profile of effectiveness and safety]. Diabetes mellitus, 3, 85–90.
4. Reshedko, G. K., Haykina, E. V. (2012). Klinicheskoe primenenie glibenklamida: voprosy bezopasnosti i effektivnosti [Clinical application of glibenclamide: safety and efficiency]. Problems of Endocrinology, 3, 65–69.
5. Schulz, M., Schmoltd, A. (2003). Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. Pharmazie, 58 (7), 447–474.
6. Kucher, T. V., Merzlikin, S. I. (2015). Vibir ta standartizatsiya umov selektivnogo rozdilennya glibenklamidu, gliklazidu ta glimepiridu v tonkomu shari sorbentu

[The choice and standardization of the conditions for selective separation of glibenclamide, gliclazide and glimepiride in a thin layer]. Management, economics and quality assurance in Pharmacy, 1, 8–13.

7. Ibragimova, M. M. (2014). K voprosu himiko-toksikologicheskogo analiza gliklazida i metformina pri ih sovmeštnom primenenii [On the issue of chemical-toxicological analysis of gliclazide and metformin in their mutually application]. Astana medical journal, 2, 152–158.

8. Ibragimova, M. M. (2016). Himiko-toksikologicheskie svoystva nekotorykh anti-diabeticheskikh preparatov proizvodnykh sulfonilmocheviny [Chemico-toxicological properties of some anti-diabetic sulfonylureas derivatives]. Tashkent, 39.

9. Ayyappan, J., Umaphathi, P., Quine, S. (2011). Validated HPLC method for the fast and sensitive determination of few anti-diabetic drugs residues in support of cleaning validation in formulation area. International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences, 3, 371–374.

10. Rayanm, V., Lakshman, A., Ramana, M. (2011). Validated RP – HPLC method for the estimation of glibenclamide in formulation and serum. International journal of research in pharmaceutical and biomedical sciences, 2, 856–862.

11. Albu, F., Georgiță, C., David, V., Medvedovici, A. (2007). Determination of glibenclamide in human plasma by liquid chromatography and atmospheric pressure chemical ionization/MS-MS detection. Journal of Chromatography B, 846 (1-2), 222–229. doi: 10.1016/j.jchromb.2006.09.005

12. Dastmalchi, S., Garjani, A., Maleki, N. et. al. (2005). Enhancing dissolution, serum concentrations and hypoglycemic effect of glibenclamide using solvent deposition technique. Pharm. Pharmaceut. Sci, 8 (2), 175–181.

13. Treherne, J. M., Ashford, M. L. J. (1991). The regional distribution of sulphonylurea binding sites in rat brain. Neuroscience, 40 (2), 523–531. doi: 10.1016/0306-4522(91)90138-e

14. Adaramoye, O., Akanni, O., Adesanoye, O., Labo-Popoola, O., Olaremi, O. (2012). Evaluation of toxic effects of metformin hydrochloride and glibenclamide on some organs of male rats. Niger J Physiol Sci., 27 (2), 137–144.

15. Vanelli, G., Hussain, S., Dimori, M., Aguggini, G. (1997). Cardiovascular responses to glibenclamide during endotoxaemia in the pig. Veterinary Research Communications, 21 (3), 187–200. doi: 10.1023/a:1005880228344

16. Takahashi, N., Ooie, T., Saikawa, T., Iwao, T., Yoshimatsu, H., Sakata, T. (2003). Long-term treatment with glibenclamide increases susceptibility of streptozotocin-induced diabetic rat heart to reperfusion-induced ventricular tachycardia. Exp Biol Med., 228 (10), 1234–1238.

17. Ji, M.-H., Yang, J.-J., Ju, L.-S., Zhu, S.-H., Yang, J.-J. (2014). Glibenclamide pretreatment attenuates acute lung injury by inhibiting the inflammatory responses and oxidative stress in a polymicrobial sepsis animal model. J Anesth Perioper Med., 1 (1), 36–43.

18. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). Official Journal of the European Communities, L 276, 33–79.

19. Reznikov, O. G., Solovyov, A. I., Dobrelya, N. V., Stefanov, O. V. (2007). Bioetična ekspertiza doklinichnih ta inshih naukovih doslidzhen, scho vikonyuyutsya na tvarinah [Bioethical expertise preclinical and other research performed in animals]. Journal of Pharmacology and Pharmacy, 7, 47–61.

20. Nedosugova, L. V. (2013). Rol preparatov sulfonilmocheviny v razvitii serdechno-sosudistyih oslozhneniy pri saharanom diabete 2 tipa [The role of sulphonylurea drugs in development of cardiovascular complications by type 2 diabetes]. Diabetes mellitus, 2, 26–35.

21. Kucher, T. V., Merzlikin, S. I. (2015). Hromatografichne doslidzhennya viluchen glibenklamidu, gliklazidu ta glimepiridu iz biologichnih ob'ektiv [The chromatographic study of the extracts of glibenclamide, gliclazide and glimepiride obtained from biological objects]. News of pharmacy, 4, 3–7.

22. Kucher, T. V., Merzlikin, S. I., Kovalenko, E. V. (2016). Hromatograficheskoe obnaruzhenie glibenklamida v biologicheskikh ob'ektah pri modelirovanii kombinirovannykh otravleniy lekarstvennyimi veshchestvami [Chromatographic detection of glibenclamide in biological objects by modeling the combined poisoning of drugs]. Vestnik pharmacy, 1, 28–33.

Дата надходження рукопису 08.09.2016

Кучер Тетяна Володимирівна, старший лаборант, здобувач, кафедра лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: smiletety@gmail.com

Мерзлікін Сергій Іванович, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: merzlikinse07@gmail.com

Штриголь Сергій Юрійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: farmacol@nuph.edu.ua