УДК 615.2

Меркулова Ю.В., Чайка Л.О., Падалко В.І., Козлова О.В., Шеремет Г.О.

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ КОМБІНАЦІЇ 3-(2,2,2-ТРИМЕТИЛГІДРАЗИНІЙ) ПРОПІОНАТУ (МЕЛЬДОНІЙ) І ЕТИЛМЕТИЛГІДРОКСИПІРИДИНУ СУКЦИНАТУ (МЕКСИДОЛ)

ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», м. Харків
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна
yumerkulova@ukr.net

За останні 15-20 років широке застосування набули лікарські засоби метаболічної дії, що володіють цито-, церебро та кардіопротекторними властивостями. До їх числа належать мельдоній (мілдронат) і мексидол. *Мельдоній* – попередник карнітину, структурний аналог γ-бутиробетаїну (ГББ); інгібуючи ГББ-гідроксилазу, знижує біосинтез карнітину і обмежує транспорт жирних кислот всередину мітохондрій до місця γ-окислення, що перешкоджає накопиченню в клітинах потужного детергенту – активованих форм недоокислених жирних кислот, попереджаючи пошкодження клітинних мембран. *Мексидол* – сіль похідного 3-оксипіридина емоксипіну і бурштинової кислоти, належить до гетероароматичних антиоксидантів. В основі механізму його фармакологічних ефектів лежить антиоксидантна активність з гальмуванням вільнорадикальних процесів (які активуються за умов ішемії і некрозу міокарда, особливо в період реперфузії) і зниженням шкідливої дії вільних радикалів на кардіоміоцити.

З огляду на вплив мельдонію і мексидолу на різні ланки в патогенезі церебральних порушень ішемічної етіології, становить інтерес оцінка їх церебропротекторної активності за умов сумісного застосування в формі ін'єкційного розчину.

Об'єктом досліджень були виготовлені ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» зразки розчину для ін'єкцій, які містять 100 мг мельдонію і 12.5 мг мексидолу, оптимальне кількісне співвідношення яких було обрано у попередніх дослідах з вивчення кардіопротекторних ефектів комбінації.

Під час виконання дослідження керувалися методичними рекомендаціями Державного експертного центру МОЗ України «Пошук і експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів» та «Доклінічне вивчення специфічної активності фармакологічних засобів, призначених для лікування порушень мозкового кровообігу». Церебропротекторну активність вивчали на моделі гострої гемічної гіпоксії у щурів (1% розчин нітриту натрію /$NaNO_2$/, одноразово підшкірно, 70 мг/кг – відповідає

гіпоксії середнього ступеня тяжкості; через 30 хв після останнього введення досліджуваних зразків) за біохімічними показниками стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу і окисної деструкції білків як одних з найбільш ранніх маркерів пошкодження головного мозку за умов гіпоксії: в гомогенатах мозку – вміст гідроперекисів ліпідів (ГПЛ), активність Se-залежної глутатіонпероксидази (ГПО), вміст карбонілірованих білків (КБ), в крові – вміст церулоплазміну (ЦП). Порівнювані зразки розчинів вводили внутрішньочеревно в дозах 50, 100 та 200 мг/кг за мельдонієм (відповідно 25, 12,5 та 6,25 мг/кг за мексидолом) 1 раз на добу протягом 7 днів до відтворення гіпоксії. Обрані дози мельдонію і мексидолу відповідають діапазону їх ефективних доз в експериментальних дослідженнях церебропротекторної активності. Референтний монопрепарат Мексидол, 5% розчин для ін'єкцій («НВК «Фармасофт», РФ) вводили внутрішньочеревно в дозі 12,5 мг/кг, що з урахуванням міжвидового перерахунку відповідає діапазону добових терапевтичних доз у людини. Контролем служили інтактні і неліковані щури з гемічною гіпоксією, яким внутрішньоочеревно? вводили 0,9% розчин NaCl. При вираженій тенденції або значущих відмінностях між дослідом і нелікованим контролем розраховували фармакологічний ефект препарату. Достовірність відмінностей між середніми визначали за критерієм Стьюдента. Імовірність отриманих результатів оцінювали на рівні значущості не менше 95% ($P \leq 0.05$).

Встановлено, що введення комбінованого розчину в мінімальній дозі 50 мг/кг за мельдонієм (6.5 мг за мексидолом) супроводжувалося достовірним щодо нелікованого контролю, зниженням в мозку в 1,49 рази (до 4.5 нмоль/мг, контроль – 6.7 нмоль/мг) вмісту КБ (фармакологічний ефект 96%) і достовірним підвищенням в 1,48 рази активності ГПО до 43 нмоль НАДФН/хв×мг білка (контроль – 29,0 НАДФН/хв×мг білка; ефект – 50%) з тенденцією до зниження в мозку рівня ГПЛ (контроль – 0.5 нмоль МДА/мг, дослід – 0.37 нмоль МДА/мг), без суттєвого впливу на вміст в крові ЦП.

Підвищення дози комбінації до 100 мг/кг за мельдонієм (12.5 мг за мексидолом) чинить більш виразну церебропротекторну і антиоксидантну дію, повністю попереджаючи патологічне зростання одного з найважливіших маркерів окисного стресу головного мозку – ГПЛ (дослід – 0.27 нмоль МДА/мг; ефект – 100%) із зростанням у 1,93 рази (до 56 НАДФН/хв×мг, контроль – 29 НАДФН/хв×мг; ефект – 96%) до рівня здорових тварин активності ГПО – ключового ферменту тіолдісульфідної рівноваги, порушення якої – визначальний фактор розвитку каскаду патобіохімічних реакцій, мітохондріальної дисфункції і загибелі клітин головного мозку. У цій же дозі (100 мг/кг) виявлена чітка тенденція до зниження в 1,4 рази (до 4.8 нмоль/мг; ефект 83%) в

порівнянні з нелікованим контролем вмісту в мозку КБ, що вказує на послаблення окисної деструкції білків тканин мозку. Сумарний фармакологічний ефект дози 100 мг/кг за мельдонієм зростав до 279%.

Подальше збільшення дози комбінації до 200 мг/кг за мельдонієм (25 мг/кг за мексидолом) не призводило до зростання церебропротекторної активності: активність ГПО в мозку значно зросла в 1,42 рази (до 43 НАДФН/хв.×мг; ефект – 50%), вмісту в мозку КБ знизився в 1,54 рази (до 4.4 нмоль/мг; ефект – 100%) до рівня інтактного контролю. Сумарний фармакологічний ефект дози 200 мг/кг за мельдонієм склав 150%, що в 1,86 рази нижче церебропротекторной ефекту дози 100 мг/кг. Референтний монопрепарат мексидолу в дозі 12,5 мг/кг не впливав на активність ППО, вміст КБ і зміст ГПЛ в мозку.

Отримані результати свідчать, що комбінація мельдоній (мілдронат)+мексидол при ін'єкційному введенні у певному кількісному співвідношенні чинить істотний церебропротекторний ефект і уявляється перспективною для застосування в комплексній терапії та профілактиці захворювань мозку ішемічної етіології.

УДК 577.16:615.356

Семака О.В.

ПРО МОЖЛИВІСТЬ МОДИФІКАЦІЇ НАНОЧАСТИНОК ОКСИДУ ЗАЛІЗА СИНТЕТИЧНИМ АНТИОКСИДАНТОМ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

lamps11@rambler.ru

Токсичність наночастинок (НЧ) оксиду заліза пов’язують із продукцією активних метаболітів кисню, які викликають ушкодження клітин та їх загибель. Зокрема, відомо, що інкубація макрофагів з нанооксидом заліза призводить до накопичення продуктів ліпопероксидації, яке зменшується при додаванні хелатору заліза. Новизна дослідження полягає в тому, що експериментально доведено можливість надання НЧ оксиду заліза (II, III) антиоксидантних властивостей шляхом покриття їх антиоксидантами. Конструювали НЧ оксиду заліза (II, III), покриті синтетичним антиоксидантом 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридну сукцинатом і полівінілпіролідоном (ПВП) і вивчали їх вплив на стан пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) при гострій крововтраті. Рідини з непокритими або покритими НЧ оксиду заліза вводили білим щурам парентерально після гострої крововтрати в дозі 1,35 мг Fe/кг. Через 3 год в еритроцитах визначали вміст продуктів ПОЛ,