

6. Немашкало, А. Ю. (2014). Моніторинг епізоотичної ситуації щодо інфекційного бронхіту курей. Наукові доповіді НУБіП України, (2), 11-11.
7. Довідник ветеринарного лікаря / П.П. Достоевський, Н.А. Судаков, В.А. Атамась та ін - К.: Урожай, 1990. - 784 с
8. Стегній, Б. Т., Музика, Д. В., Рула, О. М., Ткаченко, С. В., Колесник, О. С., Усова, Л. П. (2013). Вивчення епізоотичної ситуації щодо інфекційного бронхіту курей за результатами антигенного серотипування в РЗГА. Ветеринарна медицина, (97), 139-140.

УДК 615.324.615.036.8:547.857.4

ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ БЕНЗТІОКСАНУ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ У ЩУРІВ

Корнієнко В.І., доктор біологічних наук, професор, Директор Української лабораторії якості та безпеки продукції АПК Національний університет біотехнології та природокористування, Київ, Україна,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0403-7727>

Ладогубець О.В., кандидат біологічних наук, доцент, Державний біотехнологічний університет, Харків, Україна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-5940>

Гаркуша І.В., кандидат ветеринарних наук, доцент, Державний біотехнологічний університет, Харків, Україна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6249-2878>

Дученко К.А., кандидат медичних наук, доцент, Державний біотехнологічний університет, Харків, Україна

Серед хронічних поліартритів ревматоїдний артрит є найбільш поширеним захворюванням, який характеризується периферичним пошкодженням синовіальних суглобів по типу симетричного деструктивного поліартрити.

Сучасне комплексне лікування ревматоїдного артрити передбачає усунення больового синдрому, покращення рухової функції уражених суглобів, особливо швидкого прогресуючого перебігу, при якому використовують комбінацію ненаркотичних анальгетиків і нестероїдних протизапальних лікарських засобів, що проявляють анальгетичну, жарознижуючу та протизапальну дію.

Нестероїдні протизапальні препарати при довготривалому застосуванні поряд з терапевтичним ефектом можуть проявляти небажану побічну дію на шлунково-кишковий тракт, серцево-судинну та імунну системи, діяльність нирок, а також блокують синтез простагландинів, впливають на процеси біологічного окиснення, фосфорилування і гліколіз, зменшують утворення макроергів, які відіграють важливу роль в патогенезі запалення, міграції лейкоцитів.

Протизапальний ефект нестероїдних протизапальних препаратів також пов'язаний з пригніченням активності ізоформи ЦОГ-1, що призводить до порушення синтезу простагландинів класу Е у слизовій оболонці шлунку та розвитку ерозивно-виразкового ураження. Селективні блокатори ЦОГ-2 несуть загрозу розвитку тромботичних ускладнень, інфаркту міокарду.

Розвиток багатьох імунопатологічних процесів в організмі, що проявляється внаслідок активації імунної системи, може супроводжуватися підвищенням рівня інтерлейкіну-1. Існує низка патологічних станів, при яких гіперпродукція інтерлейкіну-1 спричиняє розвиток різних ускладнень. Одним із найвідоміших аутоімунних захворювань, у розвитку яких бере участь інтерлейкін-1 є ревматоїдний артрит. Відомо, що при ревматоїдному артриті

інтерлейкін-1 викликає гіперпродукцію гострофазових білків (С-реактивного білку, фібриногену тощо), бере участь у деструкції навколосуглобних тканин, сприяє диференціації В-лімфоцитів до плазматичних клітин та стимулює синтез ревматоїдного фактора.

Метою дослідження було дослідити протизапальні та імунотропні властивості бензтіоксану на моделі ад'ювантного артриту, патогенез якого характеризується реакціями гіперчутливості уповільненого типу та аутоімунними процесами

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження була відібрана сполука 3-метил-7-(2-гідрокси-метилфенокси)-пропіл-8-(фуріл-2-)метиламіноксантин (умовна назва бензтіоксан), яка виявила протизапальну активність (синтез здійснено на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету). В якості референтного препарату був обраний диклофенак натрію.

Проведено експериментальні дослідження протизапальної дії бензтіоксану на моделі ад'ювантного артриту у щурів. Досліди проведені на безпорідних білих щурах. Бензтіоксан та диклофенак натрію вводили внутрішньошлунково дозі ЕД₅₀ 1 раз на добу з першого дня введення ад'юванта Фрейнда протягом 22 днів. Для відтворення моделі ад'ювантного артриту у щурів використано ад'ювант Фрейнда, який одноразово вводили під шкіру в дистальну третину хвоста із розрахунку 0,1 мл на тварину.

Онкометром вимірювали об'єм лапки у щурів до начала дослідів (вихідний стан) і через кожен добу протягом 22 днів. Протизапальну активність визначали за ступенем зменшення експериментального набряку у дослідних щурів у порівнянні з контрольними групами, виражали в процентах до контролю. Ступень пригнічення набряку обчислювали за формулою: % пригнічення = $\frac{U_k - U_o}{U_k} \cdot 100$, где U_k и U_o , відповідно, об'єм лапки в контролі в досліді

Вплив бензтіоксану та диклофенаку натрію на розвиток і перебіг ад'ювантного артриту оцінювали за їх здатністю зменшувати набряк кінцівок, вмістом С-реактивного білка та показниками неспецифічної імунорезистентності (активність фагоцитозу, загальний комплемент, рівень циркулюючих імунних комплексів) у сироватці крові експериментальних тварин. Також провели морфологічне дослідження суглобів задніх кінцівок. Вміст С-реактивного білка визначали на 22-гу добу дослідження.

При проведенні досліджень тварини знаходились в стандартних умовах віварію згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС по питанням захисту хребетних тварин, яких використовували для експериментальних та других наукових досліджень.

Одержані результати обраховані методами варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення. Результати проведених експериментальних досліджень показали, що через 3 доби після введення ад'юванта Фрейнда в усіх тварин інтактної та групи контрольної патології на місці введення розвилась місцева запальна реакція, яка супроводжувалась значним збільшенням об'єму хвоста та задніх кінцівок у дослідних щурів. Потім з'явилися щільні вузлики, посилювалися некротичні явища. Після закінчення латентного періоду (15 доба з моменту введення ад'юванта Фрейнда) у тварин спостерігали розвиток генералізованого артриту, а саме повторне посилення ексудації, гіперемію кінцівок, порушення рухливості.

Досліджено зміни протизапальної активності бензтіоксану та диклофенаку натрію у відповідь на введення флогогенного подразника упродовж формування та лікування експериментального артриту у щурів. Показано, що введення препаратів сприяло достовірному зменшенню набряку кінцівки у щурів. Середня протизапальна активність бензтіоксану за весь час експерименту становила 26,7%, диклофенаку натрію –28,5%. Достовірної різниці в розмірах набряклих кінцівок в групах тварин, що отримували бензтіоксан та референтний препарат протягом всього дослідження не виявлено.

Можна припустити, що протизапальна дія бензтіоксана проявляється за рахунок блокади ізофермента ЦОГ-2 і стимулювання захисної дії простагладинів.

Аналіз літературних джерел свідчить що, у патогенезі ревматоїдного артриту провідним компонентом ушкодження є імунний фактор. В зв'язку з цим доцільно було провести експериментальні дослідження основних імунологічних показників плазми крові

при експериментальному ад'ювантному артриті у щурів на тлі використання бензтіоксану та референт-препарату – диклофенак натрію.

Приведені результати експериментальних досліджень свідчать, що при ад'ювантному артриті у щурів ушкоджуються усі ланки імунітету. Це підтверджено збільшенням рівня низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів – у 4,5 рази; високомолекулярних – у 4 рази, активності фагоцитозу – в середньому в 1,78 рази, рівня загального комплементу – у 2,27 рази в сироватці крові у щурів групи контрольної патології.

При уведенні бензтіоксану спостерігали достовірну нормалізацію показників імунітету порівняно з групою контрольної патології. Так, на тлі введення бензтіоксану вміст низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів зменшився на 41,3%, високомолекулярних – на 55,5% порівняно з групою контрольної патології. Рівень загального комплементу знизився на 68%. Достовірного впливу бензтіоксану на активність фагоцитозу за 30 та 90 хв не виявлено, тобто можна говорити лише про тенденцію до зниження активності. Диклофенак натрію за дією на імунологічні показники поступався бензтіоксану. Так, рівень загального комплементу при застосуванні диклофенаку натрію зменшився на 25,5%, а під впливом бензтіоксану – на 30,7%. Вміст низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів зменшився на 41,3%, високомолекулярних – на 55,5%. Вміст циркулюючих низькомолекулярних імунних комплексів та показники активності фагоцитозу на тлі диклофенаку натрію зменшився на 13,5% , високомолекулярних – на 16,7% порівняно з групою контрольної патології.

Як показали результати мікроскопічних досліджень, у інтактних тварин надп'яtkово-гомiлковий суглоб вкрито фiброзною капсулою. Синовiальнi оболонки виступали у суглобову порожнину у виглядi клиноподiбних складок. Навколо суглобова сполучна тканина добре васкуляризована, без ознак клiтинної пролиферацiї.

Пiсля iнокуляцiї ад'юванта Фрейнда у суглобi виявлявся патологiчний процес, який характеризувався запальною реакцiєю в капсулi та порожнинi суглобу, перiартикулярних тканинах, розвитком деструктивних та дистрофiчних явищ. Так, поверхня хряща часто ставала нерiвною, розплавленою, була порушена його зональна органiзацiя, значно зменшена товщина самого хряща. Синовiальнi оболонки запально змiненi, ставали потовщеними та багатоклiтинними. У багатьох випадках знайденi ознаки формування паннусу. У перiартикулярних тканинах помiтна масивна запальна реакцiя.

На тлi введення бензтіоксану морфологiчнi ознаки запалення в капсулi суглобу були мiнiмальними. Поверхня суглобного хряща достатньо рiвна, будова його практично вiдповiдає iнтактнiй. Дещо збiльшена товщина хряща. Синовiальна оболонка не потовщена. Ознаки формування паннусу вiдсутнi. Помiтно знижено i запальний процес у навколосуглобних тканинах. Пiсля введення диклофенаку натрію в щурів хоча й знайдено деяке потоншення та нерiвнiсть хрящу суглобноi поверхнi, iнодi наростання паннусу по краю суглобу, але помiтно було уповiльнення процесу руйнування хряща. Майже у всiх щурів вiдмiченi помiрнi прояви запальної реакцiї та гiперплазiя синовiальної оболонки. Запальнi процеси у перiартикулярних тканинах були на рiвнi нелiкованих тварин.

Порiвняно з диклофенаком натрію вплив бензтіоксану на морфологiчнi змiни у надп'яtkово-гомiлкових суглобах щурів при експериментальному ад'ювантному артриті виражено в бiльшому ступенi.

Висновки

1. Безтіоксан в умовах експериментальної моделі ад'ювантного артрити за протизапальною активністю, впливом на вміст лейкоцитів, часом згортання крові та результатами морфологічних досліджень наближається до дії диклофенаку натрію, але перевершує його за впливом на загальний комплімент та рівень низькомолекулярних і високомолекулярних циркулюючих імунних комплексів. Середня протизапальна активність бензтіоксану за весь час експерименту становила 26,7%, диклофенаку натрію –28,5%.

2. Похідні 3-метил-7-(2-гідрокси-метилфенокси)-пропіл-8-(фурил-2)-метиламіноксантину є перспективною групою органічних сполук для подальшого

проведення направленої синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі нових нестероїдних протизапальних препаратів.

Бібліографічний список:

1. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. реком. / О.Г. Резніков, А.І. Соловйов, Н.В. Добреля, О.В. Стефанов // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 7. – С. 47–61.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

УДК 615.011:547.857.4

ДІУРЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СПОЛУК В РЯДУ 7-ЗАМІЩЕНИХ-8-АМІНО-3-МЕТИЛКСАНТИНІВ

Корнієнко В.І., доктор біологічних наук, професор, Директор Української лабораторії якості та безпеки продукції АПК Національний університет біотехнології та природокористування, Київ, Україна,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0403-7727>

Ладогубець О.В., кандидат біологічних наук, доцент, Державний біотехнологічний університет, Харків, Україна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-5940>

Гаркуша І.В., кандидат ветеринарних наук, доцент, Державний біотехнологічний університет, Харків, Україна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6249-2878>

Дученко К.А., кандидат медичних наук, доцент, Державний біотехнологічний університет, Харків, Україна,

Актуальність проблеми сучасної ветеринарної фармакології полягає в створенні та впровадженні у медичну ветеринарну практику більш безпечних та ефективних лікарських засобів, які усувають порушення клітинного метаболізму, іонного гомеостазу та здатних впливати на механізми, регулюючи загальну гемодинаміку, водно-натрієвий баланс як у фізіологічних, так і патологічних станах. Регуляція в організмі балансу натрію і води є однією з важливих гомеостатичних функцій та дуже важлива для розробки методів раціональної терапії діуретичними засобами видільної функції нирок [1]. Нирковий транспорт електrolітів та води реалізується на різних рівнях від молекулярного до організменого та знаходиться під контролем багато численних регуляторних факторів [2].

Патологічні процеси в нирках проявляються при артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності, нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності, нецукровому діабеті та інших захворюваннях.

Незважаючи на досягнуті успіхи у профілактиці та лікуванні діуретичними препаратами, багато питань цієї проблеми є актуальними і потребують активних досліджень. Поряд з вираженим діуретичним ефектом сечогінні засоби проявляють небажану побічну дію: гіпокаліємію, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, гіперліпідемію, гіперглікемію, азотемію, порушення білкового обміну та ін., які обмежують їх застосування в клінічній практиці.

У зв'язку з цим важливим завданням експериментальної фармакології є створення нових ефективних препаратів для поліпшення діяльності нирок та збільшення сечовиділення при патологічних станах [3].

На наш погляд фармакологічно ефективними є вперше синтезовані органічні речовини в ряду 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів [4]. Прогнозування біологічної активності 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів проведено з використанням єдиного опису хімічної